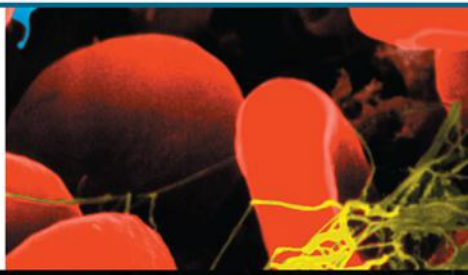
Student CONSULT

www.studentconsult.com

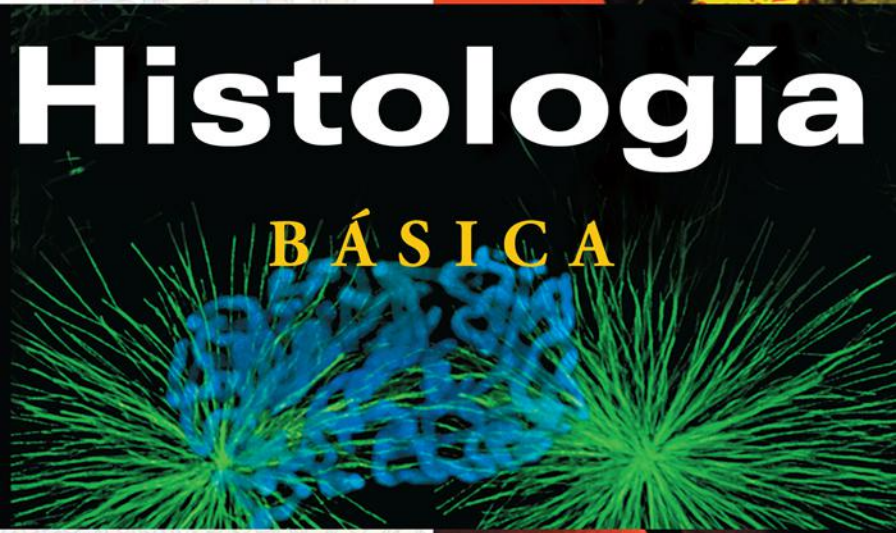
Con acceso al libro original en Internet

Leslie P. Gartner
James L. Hiatt



Histología

BÁSICA



ELSEVIER
SAUNDERS

www.medilibros.com

Histología básica

LESLIE P. GARTNER, PhD

Professor of Anatomy (*Retirada*)
Department of Biomedical Sciences
Baltimore College of Dental Surgery
Dental School
University of Maryland
Baltimore, Maryland

JAMES L. HIATT, PhD

Professor Emeritus
Department of Biomedical Sciences
Baltimore College of Dental Surgery
Dental School
University of Maryland
Baltimore, Maryland

ELSEVIER

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto

ELSEVIER

Edición en español de la obra original en inglés
Concise Histology

Copyright © MMXI by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. All rights reserved.

Revisión científica
M.ª Jesús Fernández Aceñero
Doctora en Medicina. Especialista en Anatomía Patológica
Hospital Fundación Jiménez Díaz
Profesora Asociada de Anatomía Patológica
Universidad Autónoma de Madrid

© 2011 Elsevier España, S.L.
Travessera de Gràcia, 17-21 – 08021 Barcelona, España

Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)
Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación y almacenaje de información.

ISBN edición original: 978-0-7020-3114-4
ISBN edición española: 978-84-8086-868-6

Traducción y producción editorial: ***GEA*** **Consultoría Editorial, s.l.**

Advertencia
La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar las dosis recomendadas, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicados para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor

A mi esposa, Roseann;
mi hija, Jennifer;
y mi madre, Mary
LPG

A mis nietos,
Nathan David,
James Mallary,
Hanna Elisabeth,
Alexandra Renate,
Eric James,
y Elise Victoria
JLH

Prefacio

Una vez más, nos complace presentar una nueva obra de histología, basada en la tercera edición de nuestro tratado *Color Textbook of Histology*, un libro de texto que disfruta de reconocimiento no solamente en el idioma en el que fue redactado inicialmente, sino también en otras lenguas.

A lo largo de las tres últimas décadas, la histología ha dejado de ocuparse de la mera descripción de la anatomía microscópica para transformarse en una disciplina compleja que conjuga la anatomía funcional con la biología molecular y celular. Esta obra presenta un diseño peculiar, ya que cada página par contiene un texto que se ilustra en la página impar correspondiente mediante bellísimas imágenes a todo color procedentes de la tercera edición de *Color Textbook of Histology*. Por consiguiente, cada pareja de páginas enfrentadas pretende actuar como una unidad independiente de aprendizaje. Casi todas las *unidades de aprendizaje* se acompañan de consideraciones clínicas de interés para el tema abordado con el fin de poner de manifiesto la relevancia de la información allí presentada para un profesional de las ciencias de la salud. Tanto los estudiantes como el profesorado percibirán la ausencia de imágenes de microscopia óptica y electrónica en esta nueva obra, ya que se ha prescindido de ellas de manera deliberada en el texto impreso para incluirlas en la página web *Student Consult* vinculada con el mismo. Pretendemos reducir el tamaño del libro y, por tanto, facilitar las cosas a los estudiantes actuales, los cuales han de adquirir diversos conceptos que hace 10 años se presentaban a lo largo de 16 semanas en prácticamente la mitad de ese tiempo. Además de las imágenes impresas en las páginas impares de este libro de texto, la web de *Student Consult* alberga 150 imágenes de microscopia óptica y electrónica divididas por capítulos que se acompañan de preguntas y respuestas de examen para facilitar la evaluación por parte del estudiante de su capacidad de reconocimiento de órganos/tejidos/células relevantes y del conocimientos de sus características funcionales. Asimismo, en la página web figuran casos clínicos con preguntas que ponen de relieve la importancia de la histología en las ciencias de la salud al tiempo que preparan al estudiante para el componente histológico de sus exámenes. Tanto en el libro de texto como en el material complementario de la página web se ha procurado destacar los conceptos clave que sustentan nuestra presentación de la histología, a saber, la existencia de una estrecha relación entre la estructura y la función.

Hemos tratado de ofrecer un panorama completo y exacto de esta materia, si bien somos conscientes de haber cometido errores y omisiones en una tarea de tal magnitud. En consecuencia, seguimos confiando en las sugerencias, consejos y críticas de los lectores para mejorar las próximas ediciones de esta obra.

Leslie P. Gartner
James L. Hiatt

Agradecimientos

La histología es una asignatura visual, por lo que su estudio ha de basarse necesariamente en imágenes de gran calidad. Agradecemos enormemente a Todd Smith su minuciosidad a la hora de revisar y crear nuevas ilustraciones. Asimismo, deseamos expresar nuestra gratitud a un gran número de colegas de todo el mundo y sus editores por su generosidad al permitirnos utilizar su material gráfico.

Por último, agradecemos su colaboración al equipo encargado de este proyecto en Elsevier: Kate Dimock, Barbara Cicalese, Lou Forgione y Carol Emery, así como a Linnea Hermanson por su trabajo incansable en la producción de esta obra.

Índice de capítulos

1 Introducción a la histología 2
2 Citoplasma 8
3 Núcleo 26
4 Matriz extracelular 40
5 Epitelio y glándulas 48
6 Tejido conjuntivo 62
7 Cartílago y hueso 74
8 Músculo 94
9 Tejido nervioso 108
10 Sangre y hematopoyesis 132
11 Aparato circulatorio 152
12 Sistema linfático (inmunitario) 168
13 Sistema endocrino 188
14 Sistema tegumentario 204
15 Aparato respiratorio 218
16 Aparato digestivo: cavidad bucal 230
17 Aparato digestivo: tubo digestivo 238
18 Aparato digestivo: glándulas 250
19 Aparato urinario 260
20 Aparato genital femenino 272
21 Aparato genital masculino 286
22 Órganos de los sentidos 304

Índice alfabético 325

Histología básica

1 INTRODUCCIÓN A LA HISTOLOGÍA

La histología es el área de conocimiento que estudia los tejidos de animales y plantas, si bien la obra *Histología básica* se ocupa exclusivamente de los tejidos de los mamíferos y, en particular, de los humanos. Además de la estructura de dichos tejidos, este texto libro describe las de las células, los órganos y los sistemas orgánicos, por lo que la materia aquí presentada debería denominarse *anatomía microscópica*. Sabemos que el cuerpo se compone de:

- **Células**
- **Matriz extracelular (MEC)**, en la que se encuentran inmersas las células
- **Líquido extracelular,** que atraviesa la MEC para transportar nutrientes, oxígeno y moléculas de señalización a las células y para eliminar productos de desecho, dióxido de carbono, otras moléculas de señalización, hormonas y fármacos del ambiente extracelular.
  - El líquido extracelular proviene del plasma sanguíneo y se extravasa hacia la MEC en la cara arterial de los lechos capilares; la mayor parte del mismo regresa al plasma a través de la cara venosa de dichos lechos.
  - La fracción restante de este líquido pasa a los vasos del sistema linfático, cuya presión es menor, para regresar al torrente circulatorio en la unión de la vena yugular interna y las venas subclavias derecha e izquierda.

TÉRMINOS CLAVE

- **Microscopia óptica**
- **Inmunocitoquímica**
- **Autorradiografía**
- **Microscopia confocal**
- **Microscopia electrónica de transmisión**
- **Microscopia electrónica de barrido**

En los textos de histología modernos no se trata de manera aislada la morfología microscópica del organismo, sino que también se analiza su funcionamiento. La materia que es objeto de esta obra se relaciona, asimismo, con la biología celular, la fisiología, la biología molecular, la bioquímica, la anatomía macroscópica, la embriología e, incluso, con algunos aspectos de la medicina clínica en el apartado «Consideraciones clínicas». Esperamos que el estudio de la histología haga percibir al lector la importancia de la relación entre **estructura** y **función.** Sin embargo, antes de que esto fuera posible, fue preciso desarrollar diversas técnicas de visualización de células y tejidos muertos que conservan, en gran medida, su aspecto en condiciones *in vivo*.

Microscopia óptica

PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS TISULARES

Un pequeño bloque de tejido, obtenido de un sujeto anestesiado o que ha muerto recientemente:

1. Se **fija,** por lo general con formol tamponado neutro tratado para permitir el rápido entrecruzamiento con las proteínas tisulares, con el fin de fijarlas en la localización que ocupaban en el tejido vivo.
2. Tras la fijación, la muestra **se deshidrata** en una serie gradual de baños de alcohol.
3. La muestra se sumerge en xileno, el cual hace que el tejido se torne transparente.
4. La muestra debe introducirse en parafina líquida, que impregnará el tejido, para hacer posible la visualización de los delgados cortes tisulares en el microscopio. La muestra tisular se **introduce** en un recipiente pequeño para enfriarse y formar un **bloque de parafina.**
5. El bloque se corta en **secciones** delgadas de 5 a 10 µm por medio de un micrótomo dotado de una cuchilla afilada que separa finas láminas tisulares del mismo.
6. Los cortes se transfieren a portaobjetos recubiertos de una sustancia adhesiva, se retira la parafina mediante un baño con xileno y se **rehidrata** la muestra con una serie gradual de baños en alcohol (por orden inverso a la secuencia de deshidratación).
7. Las secciones así hidratadas se **tiñen** mediante distintos colorantes hidrosolubles (tabla 1.1); la tinción de **hematoxilina-eosina (H-E)** es una de las más utilizadas en las preparaciones histológicas habituales. La hematoxilina confiere una coloración azulada a los componentes ácidos de células y tejidos, mientras que la eosina tiñe de color rosado los componentes básicos.

Los microscopios ópticos actuales constan de una serie de lentes ordenadas para lograr el máximo aumento al tiempo que se mantiene el poder de resolución. Este instrumento posee más de una lente, por lo que recibe el nombre de **microscopio compuesto** (fig. 1.1).

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 1.1 TINCIONES Y REACCIONES HISTOLÓGICAS FRECUENTES

Reactivo	Resultado
Hematoxilina	*Azul:* núcleo; regiones ácidas del citoplasma; matriz de cartílago
Eosina	*Rosa:* regiones básicas del citoplasma; fibras de colágeno
Tricrómico de Masson	*Azul oscuro:* núcleo
	Rojo: músculo, queratina, citoplasma
	Azul claro: mucinógeno, colágeno
Colorante de orceína para fibras elásticas	*Marrón:* fibras elásticas
Colorante de Weigert para fibras elásticas	*Azul:* fibras elásticas
Tinción de plata	*Negro:* fibras reticulares
Hematoxilina férrica	*Negro:* estriaciones musculares, núcleo, eritrocitos
Ácido peryódico de Schiff	*Magenta:* glucógeno y moléculas ricas en hidratos de carbono
Colorantes de Wright y Giemsa*	*Rosa:* eritrocitos, gránulos eosinófilos
	Azul: citoplasma de monocitos, eritrocitos y linfocitos

*Utilizada en la tinción diferencial de gránulos de las células hemáticas.

Una lámpara de gran intensidad emite luz, la cual se enfoca en la muestra desde abajo a través de un **condensador.** La luz que atraviesa la muestra es recogida por una de las **lentes del objetivo** acopladas al tambor giratorio, el cual permite modificar el aumento de bajo a intermedio y a alto, y una lente de inmersión, que aumentan la imagen 4, 10, 20, 40 y 100 veces en los microscopios convencionales. Los tres primeros aumentos corresponden a lentes secas, mientras que la de inmersión requiere aceite de inmersión, el cual actúa como interfaz entre el cristal de la preparación y la lente del objetivo. La luz recogida por el objetivo es captada por el ocular, el cual la amplifica generalmente 10 veces para obtener un aumento final de 40, 100, 200, 400 y 1.000 de la imagen que visualizará la retina.

INTERPRETACIÓN DE LOS CORTES MICROSCÓPICOS

Los cortes histológicos son planos bidimensionales extraídos de una estructura tridimensional. Inicialmente, el estudiante presenta dificultades para

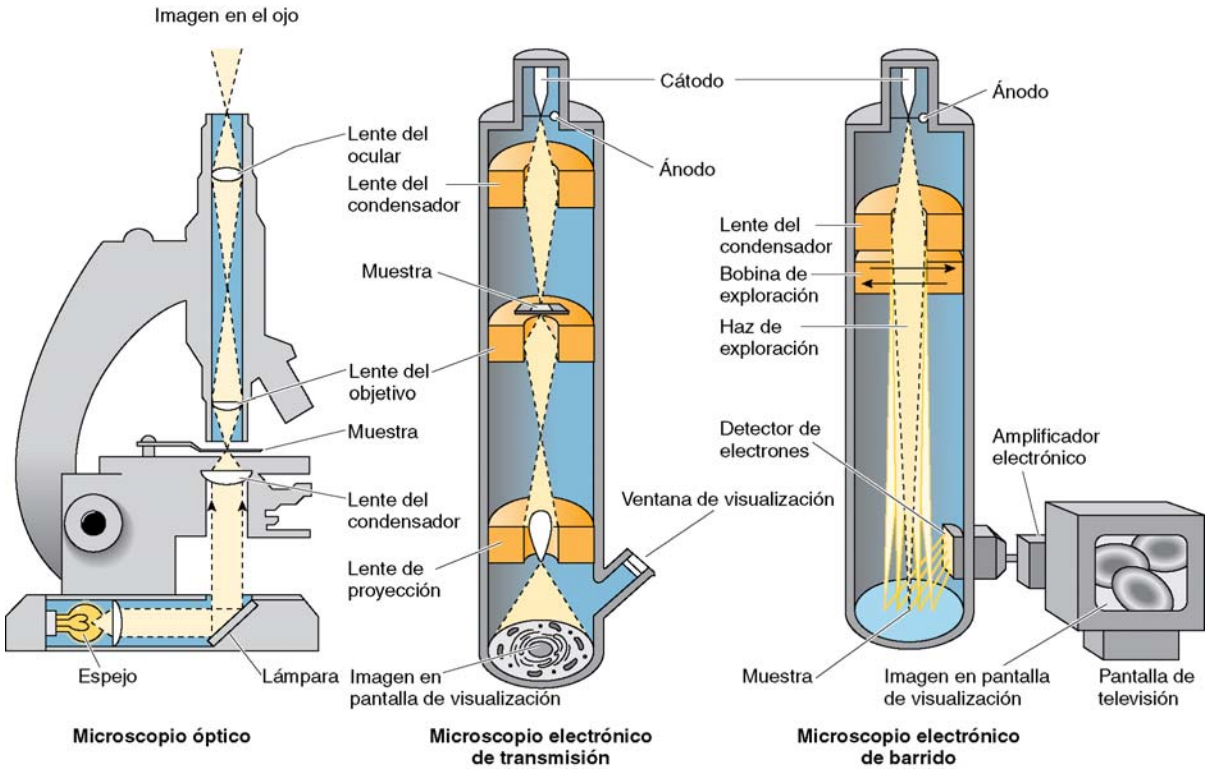


Figura 1.1 Comparación de los microscopios óptico, electrónico de transmisión y electrónico de barrido. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p. 4.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

relacionar la imagen observada en el microscopio con el tejido u órgano de procedencia de la muestra. Las imágenes de un tubo enroscado cortado a distintos ángulos (fig. 1.2) muestran cómo se puede reconstruir la morfología tridimensional a partir de una serie de imágenes bidimensionales.

MÉTODOS AVANZADOS DE VISUALIZACIÓN

Se han desarrollado varias técnicas que permiten estudiar el funcionamiento de las células, los tejidos y los órganos por medio del microscopio. Las modalidades más utilizadas son la histoquímica (y la citoquímica), la inmunohistoquímica y la autorradiografía.

- Los métodos **histoquímicos** y **citoquímicos** se basan en reacciones químicas, procesos enzimáticos y procesos fisicoquímicos que confieren coloración al tejido, al tiempo que permiten identificar la localización de diversas macromoléculas intra- y extracelulares.
  - Uno de los métodos histoquímicos más utilizados es la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS), a través de la cual se confiere coloración violácea-rojiza al glucógeno y las moléculas ricas en hidratos de carbono. La ausencia de color rojo indica la desaparición del glucógeno en un punto dado como consecuencia del tratamiento de cortes consecutivos con la enzima amilasa, la cual hidroliza el glucógeno.
  - Otras técnicas histoquímicas y citoquímicas permiten localizar enzimas; sin embargo, no se visualiza la propia enzima sino la presencia del producto de la reacción que precipita en forma de depósito coloreado en el lugar de la reacción.
- Las técnicas **inmunocitoquímicas** identifican de manera más precisa la localización de una macromolécula determinada que los métodos histoquímicos o citoquímicos.
  - No obstante, se trata de una técnica más compleja, ya que precisa de anticuerpos frente a la molécula de interés en el **método directo,** o bien
  - Depende de la preparación de un anticuerpo frente a un anticuerpo primario en su **método indirecto** (fig. 1.3) y el marcado del aquel con una molécula fluorescente, como rodamina o fluoresceína. La sensibilidad y la precisión del

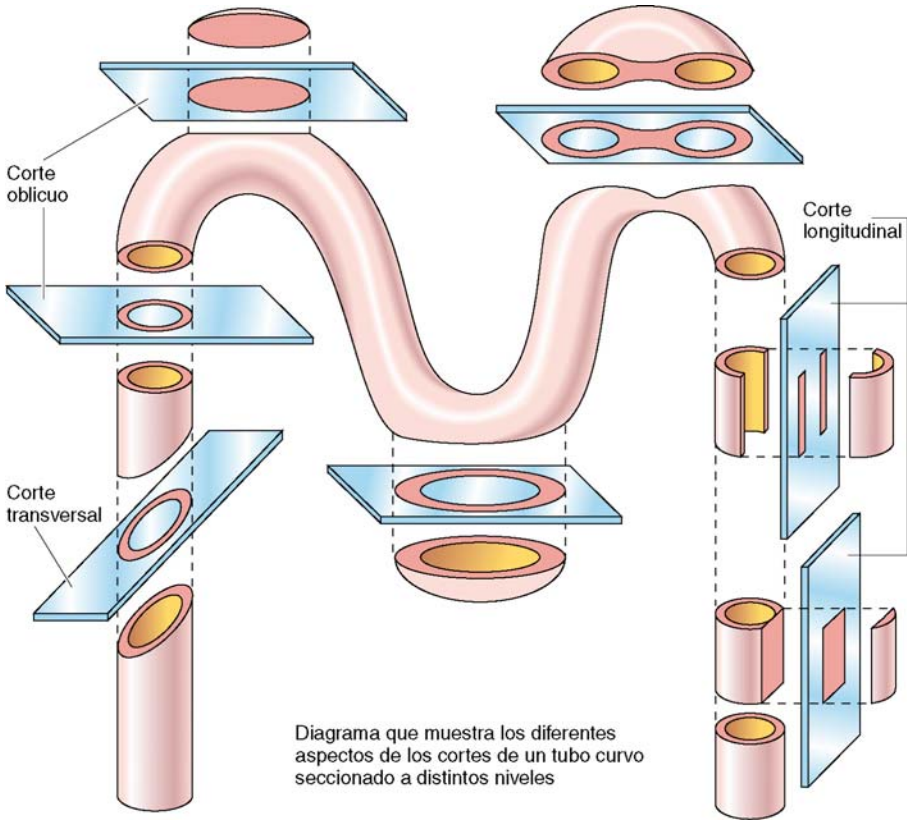

Corte oblicuo
Corte longitudinal
Corte transversal
Diagrama que muestra los diferentes aspectos de los cortes de un tubo curvo seccionado a distintos niveles

Figura 1.2 Diagrama bidimensional de un tubo tridimensional cortado en distintos planos. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 4.*)

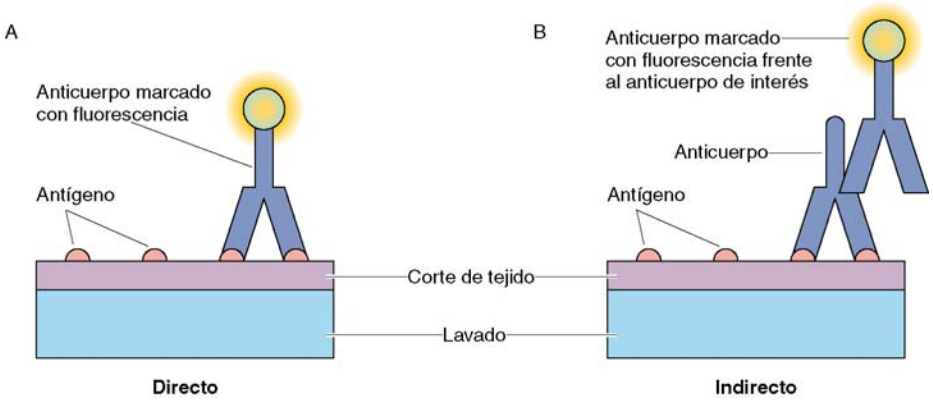


Figura 1.3 Métodos directos e indirectos de inmunocitoquímica. *Izquierda.* Se marca un anticuerpo frente a un antígeno con un colorante fluorescente y se visualiza con un microscopio de fluorescencia. La región que emite luz fluorescente indica la localización del anticuerpo marcado. *Derecha.* Se preparan anticuerpos marcados frente a un anticuerpo que reacciona frente a un antígeno dado. En el microscopio de fluorescencia, la señal fluorescente representa el lugar de reacción del antígeno con el anticuerpo. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 5.*)

método indirecto son más altas, puesto que un número mayor de moléculas de anticuerpo marcadas se une al anticuerpo primario que en el método directo. Por otra parte, los anticuerpos primarios suelen ser más costosos y encontrarse disponibles en cantidades limitadas.
  - Asimismo, la inmunocitoquímica puede utilizarse en microscopia electrónica mediante la unión del metal pesado ferritina en lugar del marcador fluorescente.
- En la **autorradiografía** se emplea un isótopo radioactivo (normalmente, tritio, ^{3}H) que se incorpora a la molécula de interés.
  - Para estudiar la síntesis de una proteína dada, se introducen aminoácidos tritiados en el sistema y se recogen muestras en períodos definidos.
  - Los cortes se procesan del modo habitual, si bien las preparaciones se recubren de una capa de emulsión fotográfica en lugar de un cubreobjetos y se mantienen en la oscuridad durante varias semanas.
  - Se revela y se fija la emulsión de manera similar a una placa fotográfica y se dispone un cubreobjetos sobre el corte.
  - Al observar la muestra en el microscopio, se visualizan gránulos de plata sobre las zonas de la muestra a las que se incorporaron las moléculas marcadas con el isótopo.
  - Se ha adaptado la técnica de autorradiografía a la microscopia electrónica.

Microscopia confocal

En la microscopia confocal se dirige un haz de láser sobre una muestra impregnada en colorantes fluorescentes; el haz incidente que atraviesa un espejo dicroico excita dichas moléculas, que emiten fluorescencia (fig. 1.4).

- El rayo láser atraviesa una pequeña abertura controlada informáticamente, de modo que la muestra emite fluorescencia a medida que es barrida por el haz.
- La luz fluorescente emitida por la muestra es capturada conforme atraviesa la abertura en sentido contrario al de la luz láser.
- Un detector fotomultiplicador captura la luz emitida; el sistema informático recoge cada uno de los píxeles así obtenidos para elaborar una imagen de la muestra.
- En cada toma se observa únicamente un plano muy delgado de la muestra, por lo que es preciso efectuar numerosos barridos a distintos niveles con el fin de crear una imagen tridimensional de la misma.

Microscopia electrónica

En la microscopia electrónica se utiliza un haz de electrones en lugar de fotones como fuente de luz, el cual se amplía y enfoca por medio de electroimanes (fig. 1.5).

- La **resolución** del microscopio depende de la longitud de onda de la luz emitida y la longitud de onda de un haz de electrones es mucho menor que la de la luz visible; la resolución del haz de electrones es, aproximadamente, 1.000 veces mayor que la de la luz visible. El poder de resolución de un microscopio óptico compuesto es de unos 200 nm, mientras que el de un microscopio electrónico de transmisión es de 0,2 nm, lo que supone una amplificación de unas 150.000 veces y permite visualizar moléculas individuales, como la miosina.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

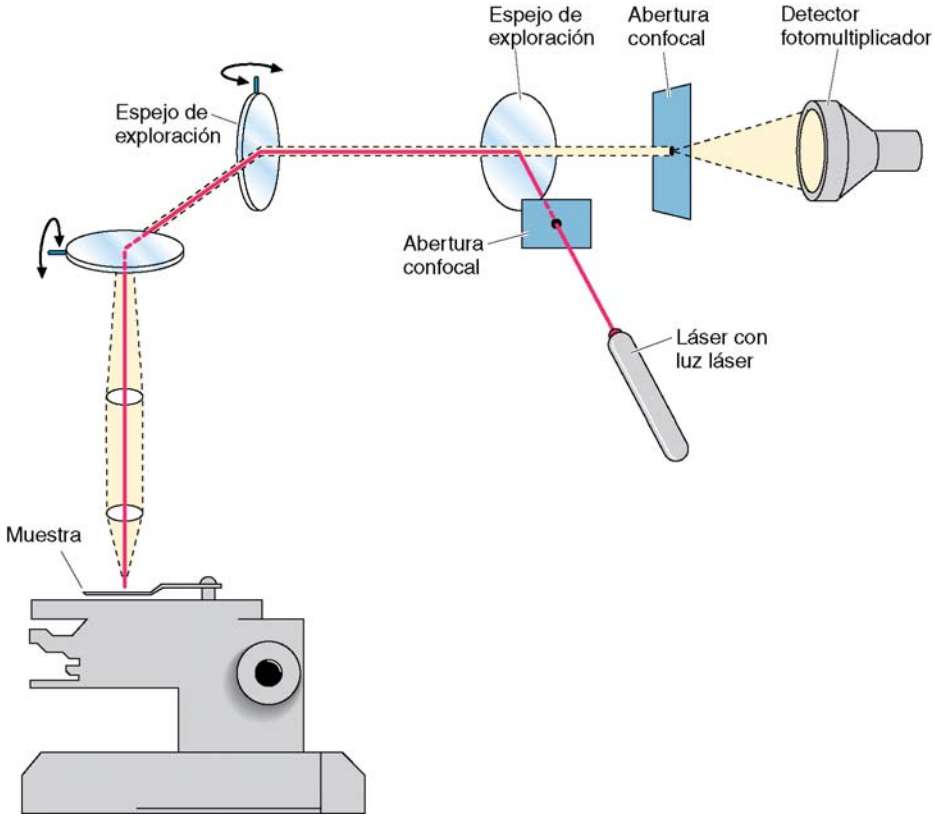


Figura 1.4 Esquema de un microscopio confocal en el que se observan la abertura que atraviesa el haz de láser para explorar la muestra y la trayectoria de la luz fluorescente que es emitida posteriormente por la muestra hasta alcanzar el detector fotomultiplicador. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 8.*)

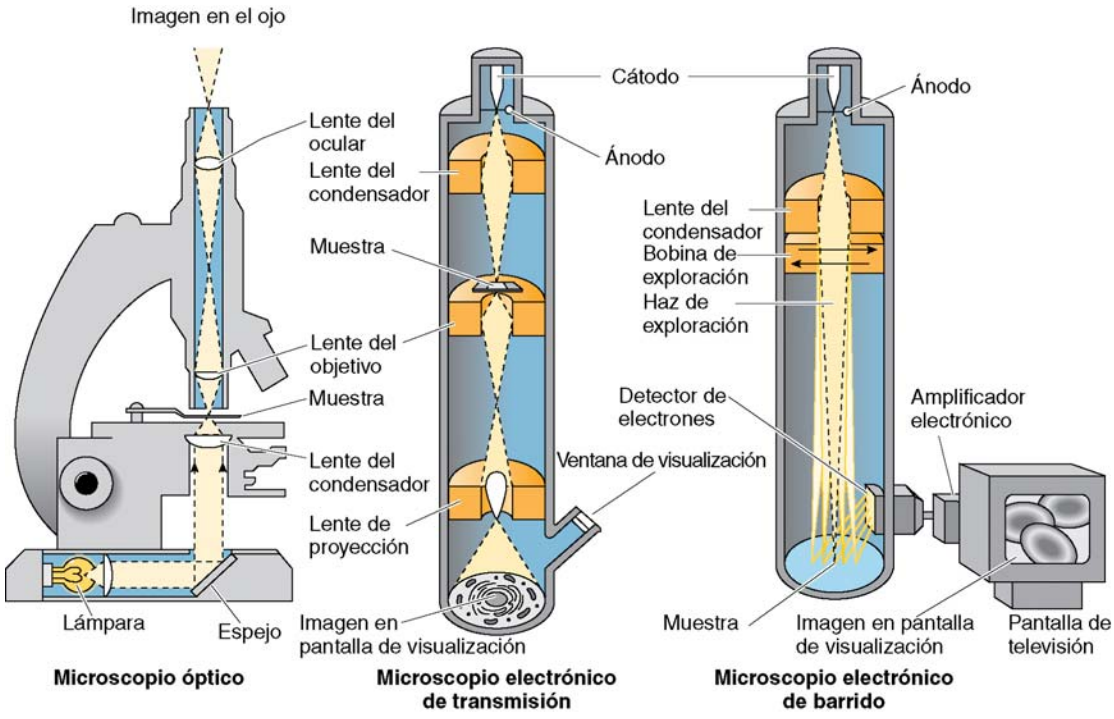


Figura 1.5 Comparación de los microscopios óptico, electrónico de transmisión y electrónico de barrido. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p. 4.*)

- Existen dos modalidades de microscopia electrónica: la microscopia electrónica de transmisión (MET) y la microscopia electrónica de barrido (MEB).
  - Como indica su propio nombre, en la **MET** (v. fig. 1.3, derecha) los electrones han de atravesar un corte muy delgado teñido con metales pesados (p. ej., fosfato de plomo o acetato de uranilo) y chocan contra una placa fluorescente, que los absorbe y emite puntos lumínicos cuya intensidad depende de la energía cinética del electrón incidente. Esta energía disminuye conforme interacciona el electrón con la muestra, de modo que cuanto mayor sea la cantidad de metales pesados absorbida por una región dada de la muestra, más acusada será la disminución de la energía cinética del electrón. La imagen así formada se compone de puntos de luz de distintas intensidades que comprenden del gris claro al gris oscuro. La imagen puede registrarse al sustituir la placa fluorescente por una película fotográfica sensible a electrones, que se revelará del modo habitual para obtener una fotografía en blanco y negro.
  - Los electrones no han de atravesar la muestra en la **MEB** (v. fig. 1.5), sino que son dirigidos hacia la superficie de la misma para generar una imagen tridimensional de la misma. Para ello, la muestra debe revestirse de una capa de un metal pesado, como oro o paladio. A medida que el haz de electrones recorre la superficie de la muestra, algunos electrones se reflejan en dicha capa **(electrones retrodispersos)** y otros provocan la expulsión de electrones del metal pesado **(electrones secundarios).** Tanto los electrones dispersos como los secundarios son capturados por detectores de electrones y generan una imagen tridimensional que se muestra en un monitor. La imagen digitalizada se puede guardar en un archivo e imprimir como una fotografía.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

2 CITOPLASMA

Los organismos complejos se componen de **células** y **material extracelular.** Existen más de 200 tipos diferentes de células, cada una de las cuales realiza una función diferente, que se organizan junto a la matriz celular para formar cuatro tipos básicos de **tejido:** epitelio, tejido conjuntivo, músculo y tejido nervioso. Los tejidos forman **órganos** y los órganos se combinan en **sistemas orgánicos.**

Por lo general, la célula es una estructura rodeada por una membrana y que contiene el **protoplasma**, el cual se subdivide en dos compartimentos: el **citoplasma** y el **carioplasma** (fig. 2.1).

TÉRMINOS CLAVE

- **Célula**
- **Canales iónicos**
- **Proteínas transportadoras**
- **Orgánulos**
- **Síntesis de proteínas**
- **Tráfico de membrana**
- **Citoesqueleto**
- **Inclusiones**

- El **carioplasma** corresponde al **núcleo** y se rodea de la **envoltura nuclear.**
- Este capítulo se ocupa de la membrana celular y el citoplasma de una célula típica.
  - La sustancia más abundante del citoplasma es el **citosol,** una suspensión líquida en la que se encuentran disueltas o suspendidas diversas moléculas inorgánicas y orgánicas, macromoléculas, pigmentos, cristales y **orgánulos.**
  - El citosol se rodea de una **membrana celular** formada por una bicapa lipídica semipermeable **(plasmalema, membrana plasmática)** con proteínas embebidas.

Membrana celular (plasmalema, membrana plasmática)

La **membrana celular** presenta un grosor de 7 a 8 nm y se compone de una bicapa lipídica formada por fosfolípidos anfipáticos, colesterol y proteínas embebidas o unidas (fig. 2.2). En el microscopio electrónico, el plasmalema consta de dos capas densas:

- Una **hojuela interna** (citoplásmica)
- Una **hojuela externa,** que delimita una capa intermedia hidrófoba transparente

Esta estructura trilaminar recibe el nombre de **unidad de membrana,** ya que no solo forma parte de la membrana celular, sino también de los orgánulos con membrana presentes en la célula. Las proteínas suelen representar el 50% del peso de una membrana típica. Los fosfolípidos se disponen de tal modo que:

- Las cabezas hidrófilas se orientan hacia la periferia y forman las superficies intra- y extracelulares.
- Las cadenas hidrófobas de los ácidos grasos de las dos láminas fosfolipídicas enfrentadas (hojuelas interna y externa) se proyectan hacia la región central de la membrana y forman la capa intermedia transparente.

El colesterol aparece, habitualmente, entre las colas de ácidos grasos de las moléculas de fosfolípidos. Cuando la membrana celular se somete a criofractura, la separación tiene lugar preferentemente a lo largo de la capa hidrófoba transparente, lo que deja al descubierto la superficie interna de ambas hojuelas (fig. 2.3).

- La superficie de la hojuela interna (más cercana al citoplasma) se denomina **cara P.**
- La superficie de la hojuela externa (más próxima al espacio extracelular) recibe el nombre de **cara E.**

Las proteínas asociadas a la membrana celular se clasifican en dos grupos: **integrales** y **periféricas.** Las proteínas integrales son:

- **Proteínas transmembrana,** que atraviesan la membrana para alcanzar el citoplasma y el espacio extracelular.
- **Proteínas periféricas,** que no se encuentran en el interior de la membrana, sino que se unen a su superficie citoplásmica o extracelular. Durante el proceso de criofractura, un número mayor de proteínas se mantienen unidas a la cara P que a la cara E.
- La superficie extracelular de la membrana celular, que puede recubrirse de un **glucocáliz** (cubierta celular), se compone de hidratos de carbono que establecen enlaces con proteínas integrales o fosfolípidos para formar **glucoproteínas** o **glucolípidos,** respectivamente.

Las **proteínas integrales** y **periféricas** poseen un cierto grado de movimiento en la bicapa fosfolipídica bidimensional, la cual remeda un mosaico sometido continuamente a cambios. La capacidad de desplazamiento de estas proteínas es limitada y el modelo de membrana que recibía el nombre de *modelo del mosaico fluido* se conoce en la actualidad como **modelo del mosaico fluido modificado.** Algunas regiones de la membrana presentan engrosamientos formados por la concentración de glucoesfingolípidos y colesterol alrededor de ciertas proteínas de membrana. Estas zonas especializadas, llamadas **balsas lipídicas,** intervienen en la señalización celular.

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

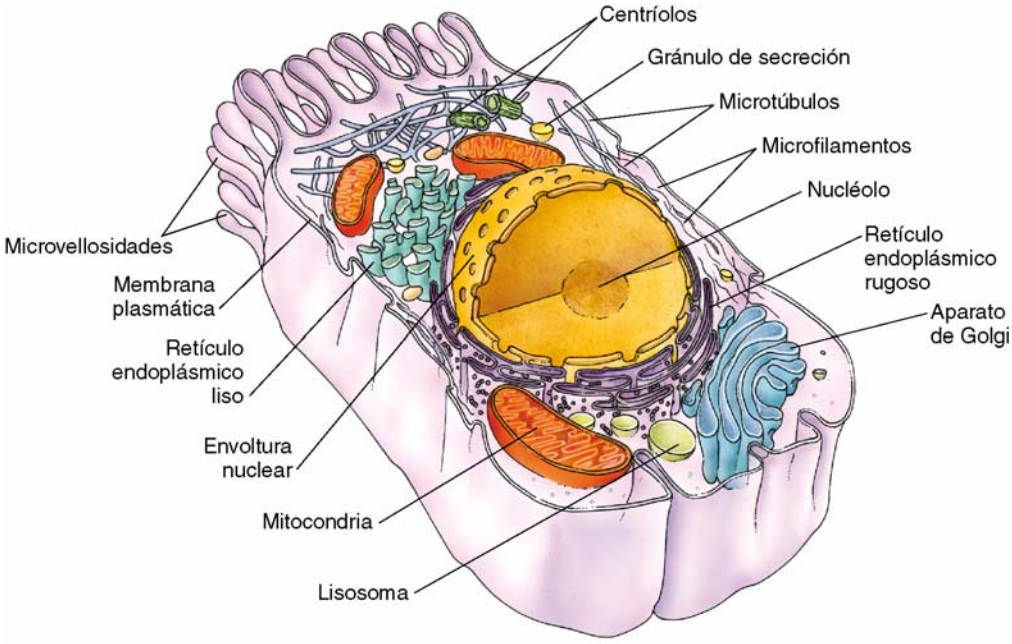


Figura 2.1 Célula tipo y sus orgánulos. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 14.*)

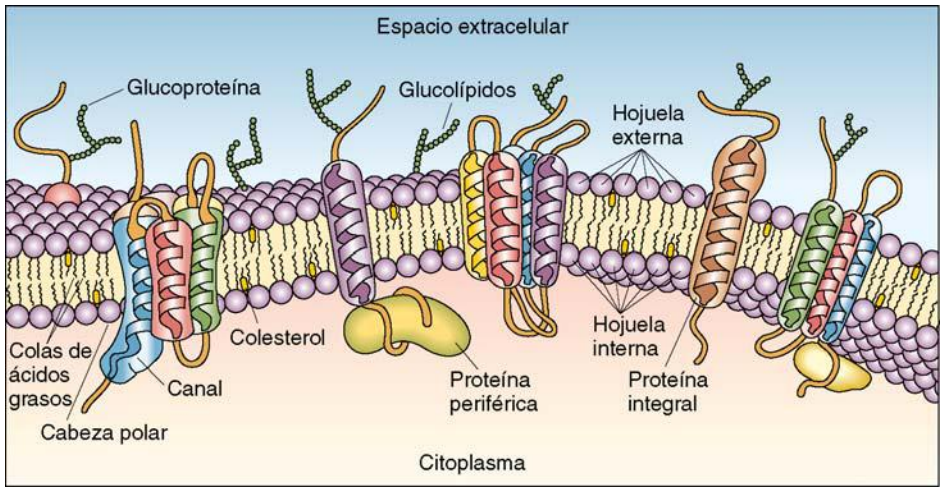


Figura 2.2 Modelo del mosaico fluido de la membrana celular. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 16.*)

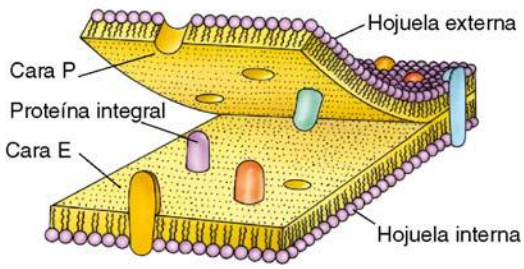


Figura 2.3 Caras E y P de la membrana plasmática. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 16.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE MEMBRANA

La membrana plasmática es permeable a las moléculas apolares, como el oxígeno, y moléculas polares sin carga, como el agua y el glicerol, las cuales pueden atravesarla por difusión simple a favor de un gradiente de concentración. Sin embargo, los iones y las moléculas polares de pequeño tamaño han de ser transportadas por ciertas proteínas integrales multipaso, denominadas **proteínas transportadoras de membrana,** las cuales se ocupan de transferir estas moléculas a través del plasmalema.

- El transporte a través de la membrana plasmática recibe el nombre de **transporte pasivo** cuando no requiere gasto de energía.
- La transferencia de moléculas con gasto energético se conoce como **transporte activo** (fig. 2.4).

Las proteínas de transporte de membrana se clasifican como **proteínas de canal** y **proteínas transportadoras.**

- Las **proteínas de canal** tan solo están implicadas en el transporte pasivo, ya que carecen de la capacidad de utilizar energía para transportar moléculas en contra de un gradiente de concentración.
  - Estas proteínas se pliegan de tal modo que crean **canales iónicos** hidrófilos a través de la membrana plasmática para desempeñar su función.
  - La mayoría de estos canales controla el paso de moléculas hacia el interior de los mismos por medio de unas barreras denominadas **compuertas** que impiden su entrada o su salida. La apertura de estos **canales con compuerta** depende de varios mecanismos de control.
- Los **canales con compuerta de voltaje,** como los canales de Na^+ de las fibras nerviosas, se abren como consecuencia de la despolarización de la membrana (v. capítulo 9).
- Los **canales con compuerta de ligando** se abren como consecuencia de la unión de una molécula de señalización (ligando) al canal iónico. Algunos canales con compuerta de ligando responden a la estimulación por neurotransmisores, por lo que se conocen como **canales con compuerta de neurotransmisores** (como los presentes en el músculo esquelético).
- Otros canales responden a nucleótidos, como el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) o el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), y se denominan **canales de compuerta de nucleótidos** (p. ej., los que aparecen en los bastones de las retinas).
- La apertura de los **canales de compuerta mecánica** obedece al contacto físico, como sucede en la deflexión de los estereocilios de las células pilosas del oído interno.
- Los **canales iónicos con compuerta de proteína G,** como los receptores de acetilcolina de las células del músculo cardíaco, precisan de la activación de una proteína G para la apertura de la compuerta.
  - Los **canales sin compuerta** se encuentran abiertos permanentemente. Los más frecuentes son los **canales de escape de K^+,** los cuales se ocupan del mantenimiento de los potenciales de reposo de las células nerviosas. Las **acuaporinas,** unos canales encargados del transporte de H_2O, también pertenecen a este grupo.
- Las **proteínas transportadoras** son proteínas multipaso; estas proteínas no solamente actúan como canales pasivos que permiten el paso a favor de un gradiente de concentración, sino que también transportan moléculas *en contra* de dicho gradiente mediante mecanismos basados en el trifosfato de adenosina (ATP). También se diferencian de los canales iónicos por la presencia de sitios de unión para iones o moléculas específicas en su superficie interna. Pueden transportar una molécula o ión en una dirección **(uniporte)**, o bien **acoplar** dos moléculas diferentes en el:
  - Mismo sentido **(simporte)**, o bien
  - Sentido contrario **(antiporte)**

La proteína transportadora más abundante es la bomba de Na^+-K^+, la cual utiliza a la **ATPasa de Na^+-K^+** para expulsar tres iones de sodio en contra de gradiente de concentración al espacio extracelular e introducir dos iones de potasio en el citoplasma. Algunas proteínas transportadoras emplean la concentración diferencial de **Na^+** en el citoplasma y el espacio extracelular para impulsar el movimiento de ciertos iones o moléculas pequeñas en contra de gradiente. Este proceso, realizado por proteínas transportadoras acopladas, recibe el nombre de **transporte activo secundario;** la glucosa y en Na^+ suelen transportarse de manera conjunta mediante este mecanismo.

SEÑALIZACIÓN CELULAR

Las células se comunican entre sí a través de pequeñas moléculas **(moléculas de señalización**, **ligandos)** que son secretadas y se unen a **receptores** presentes en otras células. La célula que libera la molécula de señalización se denomina **célula señalizadora** y la célula portadora del receptor se conoce como **célula diana.**

Con frecuencia, las funciones de estas células pueden invertirse, ya que, a menudo, la comunicación es bidireccional. Cuando el ligando es una **molécula polar,** los receptores suelen localizarse en la superficie celular. Los receptores intracelulares o intranucleares corresponden a **moléculas hidrófobas apolares** (p. ej., una hormona esteroidea) o bien un receptor situado en la superficie de la célula transduce la señal a través de la activación de un **sistema** intracelular **de segundos mensajeros** (p. ej., receptores ligados a proteína G).

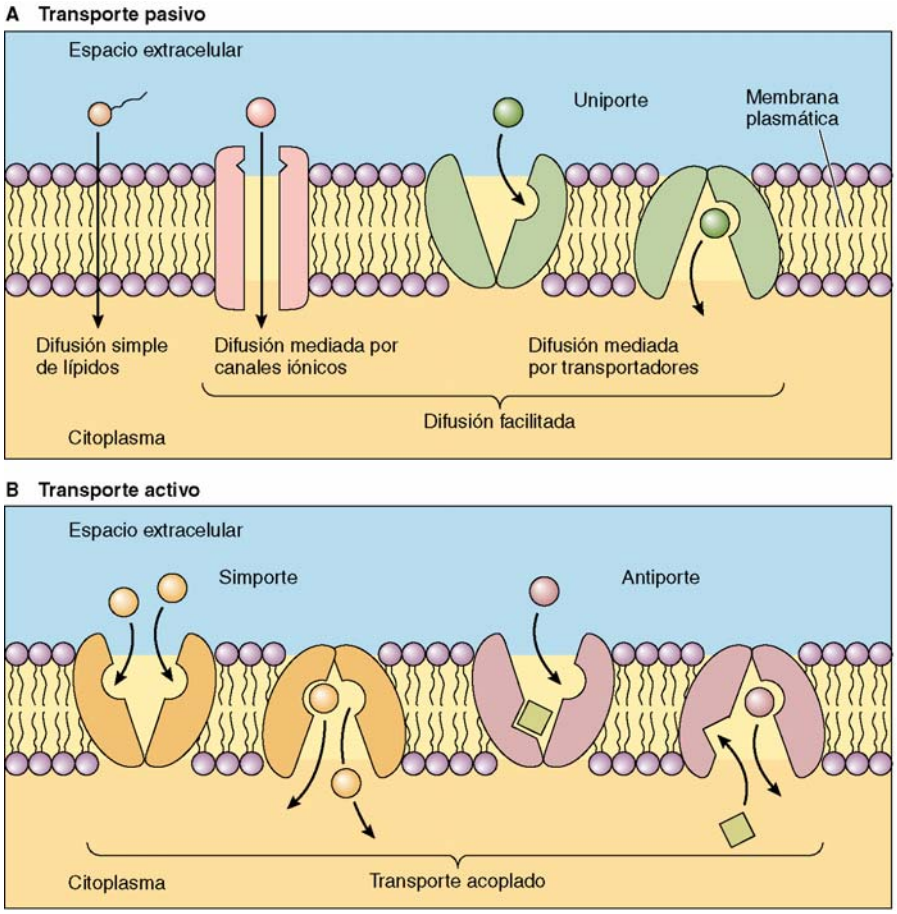


Figura 2.4 Tipos de transporte. **A.** Transporte pasivo que no requiere gasto de energía. **B.** El transporte activo es un mecanismo que requiere gasto de energía. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 18.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Una proteína transportadora elimina el aminoácido cisteína del túbulo proximal de la nefrona. Algunas personas que portan dos copias de la misma mutación, cada una de las cuales proviene de uno de sus progenitores, que origina proteínas transportadoras anómalas, padecen un trastorno conocido como **cistinuria.** La concentración del aminoácido en la orina de estos sujetos es lo suficientemente alta para formar piedras de cisteína. La cistinuria se manifiesta entre los 10 y los 30 años de edad y provoca una nefrolitiasis recurrente. El diagnóstico se sustenta en la detección de cristales de cisteína en la orina en el estudio microscópico y las concentraciones elevadas de este aminoácido en el análisis de orina. Se trata de una enfermedad que puede resultar muy dolorosa, si bien la ingesta de líquido abundante logra diluir la orina en un grado suficiente para evitar la formación de piedras en la mayoría de los afectados.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Receptores ligados a proteína G y segundos mensajeros en la célula

Los **receptores ligados a proteína G** (proteínas de unión a nucleótidos de guanina) son proteínas transmembrana cuyos dominios extracelulares poseen sitios de unión para moléculas de señalización específicas (ligandos) y cuyos dominios intracelulares se asocian a una **proteína G** en la hojuela interna de la membrana plasmática. Cuando la molécula de señalización se une al sitio extracitoplásmico del receptor, su dominio intracitoplásmico sufre un cambio conformacional que provoca la activación de la proteína G (fig. 2.5). Existen varios tipos de proteínas G: estimuladoras (G_s), inhibidoras (G_i), sensibles e insensibles a la toxina pertussis (G_0 y G_{Bq}) y transducina (G_t).

- Las **proteínas G_s** son triméricas, dado que se componen de tres subunidades: α, β, y γ. Suelen encontrarse en estado inactivo, en el cual portan una molécula de difosfato de guanosina (GDP) unido a su dominio citoplásmico.
- Cuando la proteína G_s se activa, sustituye el GDP por una molécula de trifosfato de guanosina (GTP); la subunidad α se disocia de las otras dos para interaccionar con la enzima adenilato ciclasa, la cual se activa y cataliza la transformación del ATP citoplásmico en **AMPc.**
- Al desacoplarse el ligando del receptor unido a la proteína G, el **GTP** la subunidad α pierde un grupo fosfato y se separa de la adenilato ciclasa para asociarse, de nuevo, a las subunidades β y γ.
- El AMPc, uno de los mensajeros celulares secundarios, activa la **cinasa A,** la cual pone en marcha una respuesta específica por parte de la célula.
- En otras células, el AMPc pasa al núcleo y activa la **proteína de unión a CRE**, que se une a ciertas regiones reguladoras de los genes conocidas como CRE (elementos de respuesta a AMPc), lo que posibilita la transcripción de un gen determinado que está vinculado con la respuesta específica de la célula en cuestión.

Maquinaria celular implicada en la síntesis de proteínas

La síntesis de proteínas es una función destacada de la mayoría de las células, que son utilizadas por ellas mismas o bien exportadas a otras zonas del organismo. La síntesis de proteínas engloba:

- Un componente intranuclear, la **transcripción,** es decir, la síntesis de una molécula de **ARN mensajero (ARNm),** y
- La **traducción,** el componente citoplásmico, que consiste en el ensamblaje de aminoácidos en una secuencia correcta, basada en el molde de nucleótidos de ARNm específico para una proteína determinada

El componente citoplásmico de la maquinaria implicada en la síntesis proteica únicamente emplea ribosomas cuando el destino de la proteína es el citoplasma, mientras que utiliza ribosomas y el retículo endoplásmico rugoso (RER) (fig. 2.6) en el caso de las que se empaquetan para almacenarse en la célula o bien secretarse al espacio extracelular.

- Los **ribosomas** son unas partículas pequeñas (12 nm × 25 nm) formadas por una subunidad mayor y una subunidad menor. Las subunidades se fabrican en el núcleo y se componen de **ARN ribosómico (ARNr)** y **proteínas.** La subunidad menor posee sitios de unión para el ARNm, además de otros tres sitios: uno al que se une el peptidil-ARN de transferencia (ARNt) **(sitio P),** otro al que se une el aminoacil-ARNt **(sitio A)** y un tercer sitio de liberación **(sitio E),** en el que el ARNt vacío se separa del ribosoma. La subunidad mayor se une a la menor y posee un ARNr especial con actividad enzimática llamado **ribozima**, que cataliza la formación de enlaces peptídicos que permiten que los aminoácidos se unan entre sí.
- Existen dos tipos de **retículo endoplásmico (RE):** retículo endoplásmico liso (REL) y RER. A pesar de no estar implicado en la síntesis de proteínas, en este apartado se trata la estructura del primero de ellos con el fin de ofrecer una visión más completa de este orgánulo.
  - El **REL** está formado por una serie de túbulos y vesículas aplanadas cuya luz podría estar conectada con la del RER. Entre las funciones del REL figuran la síntesis de lípidos y esteroides, el metabolismo del glucógeno y la detoxificación de productos tóxicos, y el almacenamiento de calcio en las células musculares.
  - El **RER** interviene en la síntesis de proteínas que se empaquetarán para almacenarse en la célula o bien ser secretadas al espacio extracelular. Está constituido por un sistema de cisternas aplanadas interconectadas a cuya cara citoplásmica se adhieren ribosomas y polirribosomas con una elevada actividad de traducción de ARNm y síntesis de proteínas. El RER posee el **receptor de la partícula de reconocimiento de la señal** (proteína de anclaje), **riboforinas** I y II y **translocadores,** unas proteínas que anclan los ribosomas al RER y funcionan como un poro a través del cual las proteínas en proceso de formación ingresan en la cara interna (luminal) de la membrana de este orgánulo. Esta cara alberga la enzima **peptidasa de señales** y **dolicol fosfato,** el cual participa en la N-glucosilación. Las cisternas del RER se comunican con la cisterna perinuclear de la envoltura nuclear.

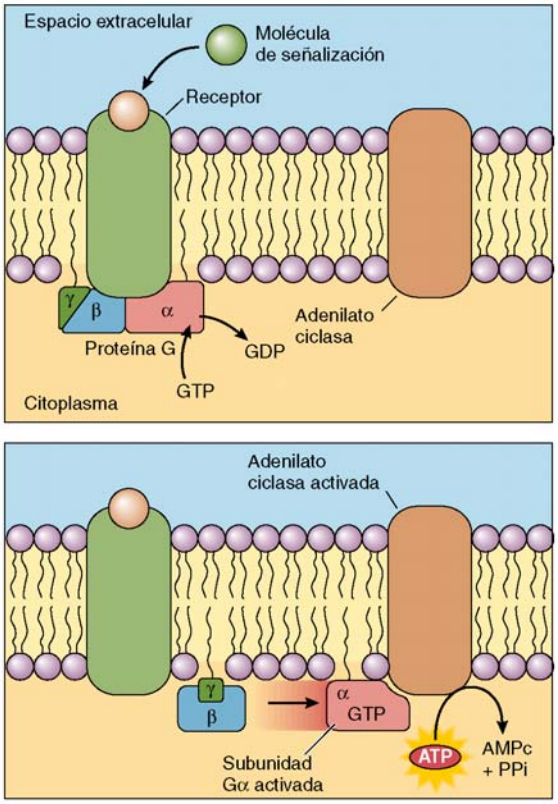


Figura 2.5 Receptor ligado a proteína G. PPi, pirofosfato inorgánico. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 21.*)

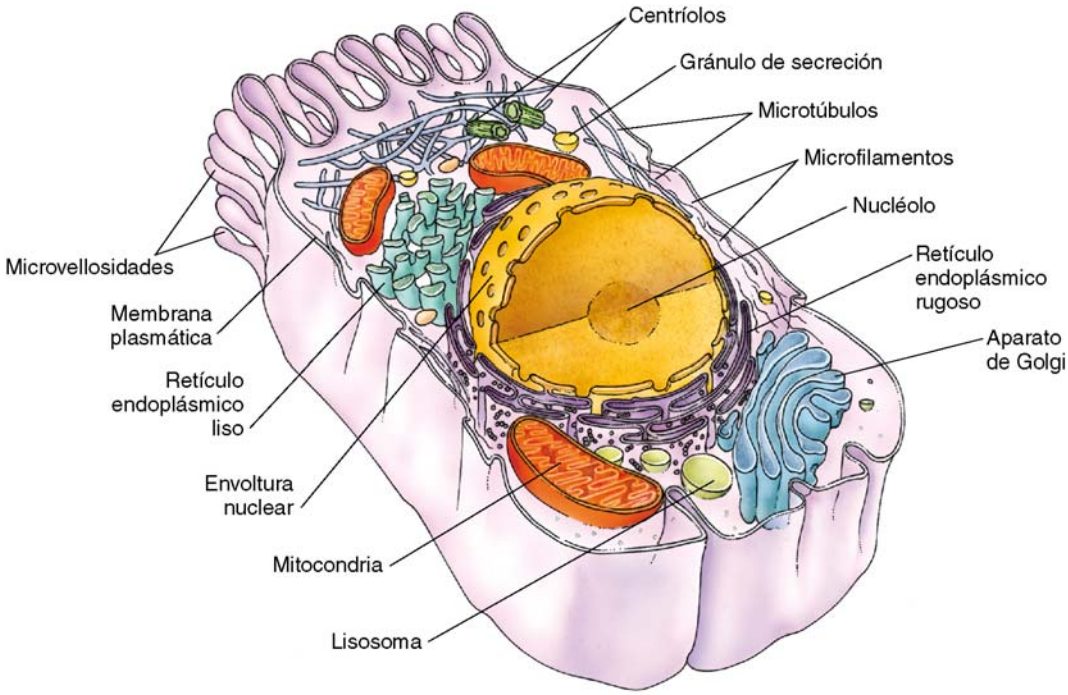


Figura 2.6 Célula tipo y sus orgánulos. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 14.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Síntesis de proteínas

El proceso de síntesis de proteínas se pone en marcha como consecuencia de la unión de una molécula de ARNm que se une a un ribosoma en el citoplasma y concluye en ese mismo compartimento en el caso de las proteínas citosólicas. El ARNm correspondiente a las proteínas que se empaquetan contiene un **péptido señal** que, al ser traducido, crea una señal de transporte del complejo ribosoma-ARNm hacia el RER.

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS CITOSÓLICAS

A continuación se describe el proceso de síntesis de las proteínas que no deben empaquetarse (fig. 2.7):

- El ARNm sale del núcleo a través de un complejo de poros nucleares (v. capítulo 3), pasa al citoplasma y se asocia a una unidad ribosómica menor, cuyo **sitio P** se encuentra ocupado por un **ARNt iniciador** unido al aminoácido metionina. El **anticodón** del ARNt corresponde al **codón** del ARNm, lo que permite la alineación correcta de los componentes del sistema. Una subunidad ribosómica mayor se acopla al complejo así formado y la traducción se pone en marcha al recorrer el ribosoma un codón de la cadena de ARNm en sentido 5′ a 3′.
- Un ARNt unido a un aminoácido **(aminoacil-ARNt)** y portador de un anticodón correcto se ancla al **sitio A** de la unidad ribosómica menor y se forma un enlace peptídico entre dicho aminoácido y la metionina localizada en el sitio P. La metionina se desprende del ARNt fijado al sitio P, de modo que el ARNt que ocupa el sitio A porta un dipéptido (metionina y el aminoácido recién añadido). El ARNt desaminado se desplaza al **sitio E** y el ARNt unido a los dos aminoácidos pasa al sitio P. Por último, el ribosoma recorre la distancia de un codón en la cadena del ARNm en sentido 5′ a 3′.
- Otro aminoacil-ARNt con el anticodón correcto se une al sitio A. Interacciona con el dipéptido del ARNt localizado en el sitio P, que se une a este nuevo ARNt, el cual porta tres aminoácidos. El ARNt del sitio E se separa del complejo y el ARNt vacío se desplaza al sitio E desocupado. El ARNt unido al tripéptido pasa del sitio P al sitio A y el complejo ribosómico recorre un único codón en sentido 5′ a 3′. Un nuevo aminoacil-ARNt con el codón adecuado se fija al sitio A, vacío de nuevo.
- El proceso continúa con la unión de nuevas subunidades menores al extremo 5′ del ARNm, de modo que varios ribosomas traducen de manera simultánea la misma molécula de ARNm. La cadena de ARNm leída por varios ribosomas simultáneamente recibe el nombre de **polirribosoma** o **polisoma.**
- El proceso de unión de nuevos aminoacil-ARNt se repite hasta que el complejo llega a un **codón de terminación,** el cual indica que se ha añadido el último aminoácido al polipéptido en formación. Se libera, así, el último ARNt desaminado del sitio E sin que otros aminoacil-ARNt se unan al sitio A, y las subunidades ribosómicas mayor y menor se disocian del ARNm.

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS QUE SE EMPAQUETARÁN

La síntesis de proteínas no citosólicas (fig. 2.8) se inicia en el citoplasma de manera similar a la descrita en el apartado anterior.

- La cadena peptídica que se va sintetizando es el **péptido señal,** el cual es reconocido por la **partícula de reconocimiento de la señal (PRS),** una molécula formada por proteína y ARN que se localiza en el citoplasma. La síntesis proteica se detiene como consecuencia de la unión de la PRS al péptido señal y el complejo formado por el ribosoma, el ARNm y la PRS migra hacia el RER.
- La PRS se ancla al **receptor de la PRS (proteína de anclaje),** situado en la membrana del RER, y el ribosoma se fija a las **proteínas translocadoras** –proteínas integrales– de dicha membrana. La PRS se libera debido a estas interacciones; la traducción prosigue y la base de las proteínas translocadoras se abre para crear un **poro** en la cisterna del RER. La proteína en formación pasa a la luz del RER a través de dicho poro.
- La enzima peptidasa de señales escinde el péptido señal y algunas de las proteínas en formación sufren un proceso de **N-glucosilación** por dolicol fosfato presente en la cara luminal de la membrana del RER. En este proceso intervienen las proteínas riboforina I y riboforina II, exclusivas del RER y localizadas en su membrana. La traducción concluye cuando la maquinaria alcanza el codón de terminación.
- La proteína recién sintetizada se transloca a las cisternas del RER, en las que sufrirá diversas modificaciones con el fin de quedar plegada correctamente en presencia de chaperonas.
- Las proteínas modificadas se encapsulan en **vesículas de transferencia** que abandonan el RER y migran hacia el **aparato de Golgi,** donde serán sometidas a otras modificaciones y se realizará el empaquetamiento final.
- Las **proteínas con plegamiento incorrecto** regresan al RE a través de una proteína translocadora semejante a la que permitió su paso a este orgánulo durante el proceso de síntesis. Estas proteínas erróneas sufren reacciones de ubiquitinación y son destruidas por los proteasomas en el citoplasma.

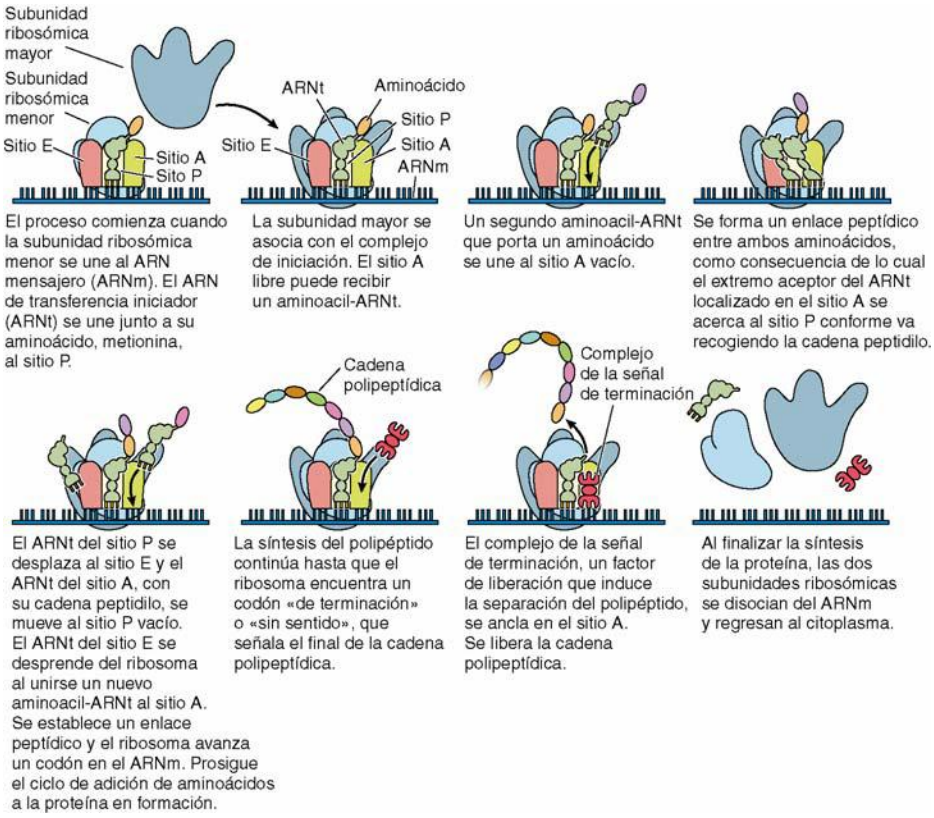

Subunidad ribosómica mayor
Subunidad ribosómica menor
Sitio E
Sitio A
Sito P
El proceso comienza cuando la subunidad ribosómica menor se une al ARN mensajero (ARNm). El ARN de transferencia iniciador (ARNt) se une junto a su aminoácido, metionina, al sitio P.
ARNt
Aminoácido
Sitio P
Sitio A
ARNm
La subunidad mayor se asocia con el complejo de iniciación. El sitio A libre puede recibir un aminoacil-ARNt.
Un segundo aminoacil-ARNt que porta un aminoácido se une al sitio A vacío.
Se forma un enlace peptídico entre ambos aminoácidos, como consecuencia de lo cual el extremo aceptor del ARNt localizado en el sitio A se acerca al sitio P conforme va recogiendo la cadena peptidilo.
El ARNt del sitio P se desplaza al sitio E y el ARNt del sitio A, con su cadena peptidilo, se mueve al sitio P vacío. El ARNt del sitio E se desprende del ribosoma al unirse un nuevo aminoacil-ARNt al sitio A. Se establece un enlace peptídico y el ribosoma avanza un codón en el ARNm. Prosigue el ciclo de adición de aminoácidos a la proteína en formación.
Cadena polipeptídica
La síntesis del polipéptido continúa hasta que el ribosoma encuentra un codón «de terminación» o «sin sentido», que señala el final de la cadena polipeptídica.
Complejo de la señal de terminación
El complejo de la señal de terminación, un factor de liberación que induce la separación del polipéptido, se ancla en el sitio A. Se libera la cadena polipeptídica.
Al finalizar la síntesis de la proteína, las dos subunidades ribosómicas se disocian del ARNm y regresan al citoplasma.

Figura 2.7 La síntesis de proteínas citosólicas tiene lugar en el citoplasma. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 26.*)

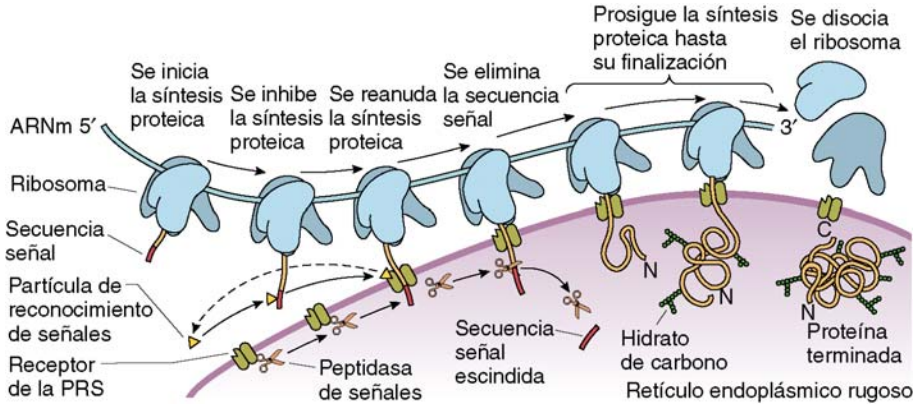


Figura 2.8 La síntesis de proteínas que se empaquetarán tiene lugar en la superficie del RER. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 27.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La secuencia de aminoácidos de una proteína determina su estructura primaria. Por lo general, las alteraciones leves de dicha estructura no tienen consecuencias funcionales; en algunos casos; sin embargo, las mutaciones puntuales –es decir, la sustitución de un único aminoácido por otro– transforman radicalmente el funcionamiento de la proteína afectada. Un ejemplo de ello es la presencia de este tipo de mutaciones perjudiciales en la molécula de la hemoglobina, en la que un residuo de glutamina que suele ocupar la sexta posición de la cadena β es sustituido por una valina, lo que origina un trastorno conocido como **anemia falciforme.** Cuando la tensión de oxígeno es baja, como sucede después de practicar una actividad física vigorosa, los eritrocitos se deforman debido a la presencia de la cadena β modificada para adoptar una morfología falciforme que reduce en gran medida su capacidad de transporte de oxígeno. Estos eritrocitos anómalos muestran una acusada tendencia a la fragmentación al perder su flexibilidad normal.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Aparato de Golgi

El **aparato de Golgi (complejo de Golgi)** consta de un conjunto de sáculos orientados y una serie de vesículas convexas aplanadas y apiladas unidas a la membrana, cada una de las cuales remeda un pan de pita sin cortar con una luz central, la **cisterna** (fig. 2.9). La célula puede poseer uno o más complejos de Golgi, cada uno de los cuales presenta:

- Cara convexa de entrada cercana al núcleo, conocida como la **red del Golgi** *cis* **(RGC)**
- **Cara** *cis*, a través de la cual las proteínas recién sintetizadas en el RER llegan al aparato de Golgi
- Cara cóncava de salida, orientada hacia la membrana celular, llamada **cara** *trans*
- Una o más **caras intermedias** que se disponen entre las caras *cis* y *trans*
- Un complejo de vesículas y sáculos, que reciben el nombre de **complejo tubulovesicular (CTV,** anteriormente RECIG) y se localizan entre la cara de transición del RER y la red del Golgi *cis*
- Otro grupo de vesículas, asociadas a la cara *trans*, bautizado como **red del Golgi** *trans* **(RGT)**

Entre las funciones del aparato de Golgi figuran la síntesis de hidratos de carbono y el transporte y la secreción de proteínas

Tráfico de proteínas

Las vesículas que transportan moléculas (p. ej., proteínas o hidratos de carbono) desde un orgánulo hasta otro o bien entre distintas regiones de un mismo orgánulo reciben el nombre de **vesículas de transporte,** mientras que el material transportado se denomina **cargo.** Las vesículas de transporte están dotadas de una envoltura proteica **(vesículas recubiertas)** en su cara citosólica que permite que se desprendan y adhieran al orgánulo diana. Se han identificado tres tipos principales de proteínas de envoltura (además de algunos subtipos) utilizadas por las células para el tráfico de proteínas:

- **Coatómero I (COP I)**
- **Coatómero II (COP II)**
- **Clatrina**

Las cubiertas formadas por estas proteínas aseguran la inclusión de las moléculas correctas en la vesícula, así como la creación de una vesícula membranosa de tamaño y morfología adecuadas. Cada tipo de cubierta se vincula con un tipo específico de transporte (fig. 2.10). La envoltura de la vesícula recubierta se desprende al alcanzar la membrana del orgánulo diana y se fusiona con ella. El reconocimiento de la vesícula y esta membrana depende de las llamadas **proteínas SNARE** (receptor del factor de la proteína de fusión soluble sensible a N-etilmaleimida) y un grupo de GTPasas especializadas en el reconocimiento de dianas, conocidas como **Rab.** Las proteínas SNARE únicamente permiten la unión de la vesícula correcta con su orgánulo diana. La proteína Rab interviene en el anclaje inicial de la vesícula. La membrana celular presenta ciertas regiones en las que abunda las proteínas SNARE, conocidas como **porosomas,** a las que se fijan las vesículas para vaciarse en el espacio extracelular.

Las proteínas abandonan el **RE de transición,** una región del RER exenta de ribosomas, en pequeñas **vesículas de transporte** cuya membrana proviene del RER y está recubierta de COP II (v. fig. 2.10). Estas vesículas recubiertas de COP II se dirigen al complejo tubulovesicular, se desprenden de la envoltura de COP II y se fusionan con este. La célula posee un mecanismo de control del contenido de estas vesículas, de modo que la detección de alguna molécula propia del RE supone su devolución a este orgánulo en vesículas recubiertas de COP I **(transporte retrógrado);** las moléculas cargo restantes se transportan al aparato de Golgi en vesículas recubiertas de COP I **(transporte anterógrado).** Las proteínas atraviesan las distintas caras del aparato de Golgi, posiblemente en vesículas recubiertas de COP I, en cada una de las cuales sufrirán diversas modificaciones, y se dirigen a la RGT para su empaquetamiento final. Las proteínas modificadas se almacenan en **vesículas recubiertas de clatrina** o COP II, en las que son transportadas hacia:

- La membrana celular, en la que se insertan como proteínas de membrana o bien se fusionan con la membrana para secretar su contenido al espacio extracelular **(exocitosis continua)**
- Las proximidades del plasmalema, donde permanecen temporalmente como vesículas de almacenamiento (secreción) a la espera de la liberación final de su contenido en el espacio extracelular **(exocitosis discontinua)**
- Los endosomas tardíos, los cuales se convierten en lisosomas

El proceso de exocitosis discontinua se relaciona con la envoltura de clatrina y sigue la **ruta secretora regulada de las proteínas,** mientras que la exocitosis continua cuenta con vesículas recubiertas de COP II y sigue la **vía secretora constitutiva de las proteínas.**

Además de las proteínas que conforman su envoltura, estas vesículas de transporte poseen un gran número de marcadores de membrana que hacen posible su anclaje a los microtúbulos para su transporte mediante motores moleculares a lo largo de estos hasta su destino final. Asimismo, las vesículas presentan marcadores que actúan como etiquetas postales, ya que las utilizan para anclarse a los orgánulos diana.

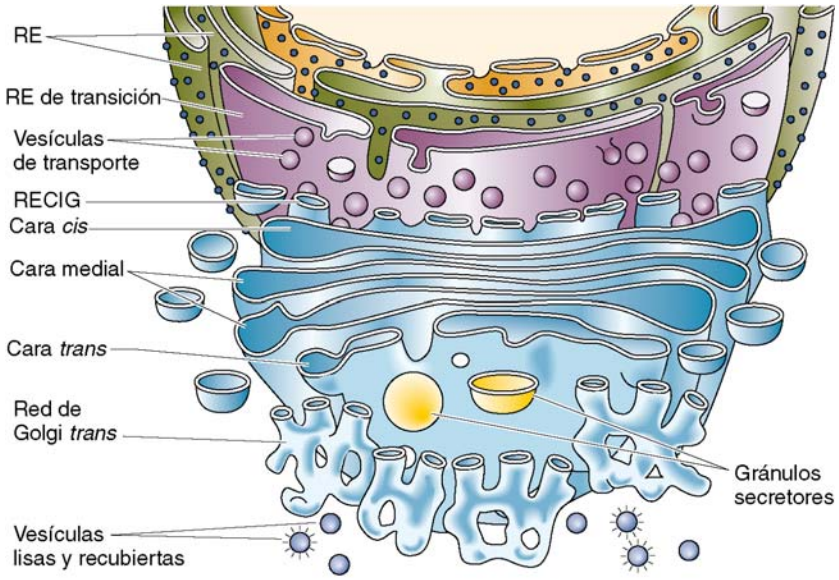


Figura 2.9 Retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 28.*)

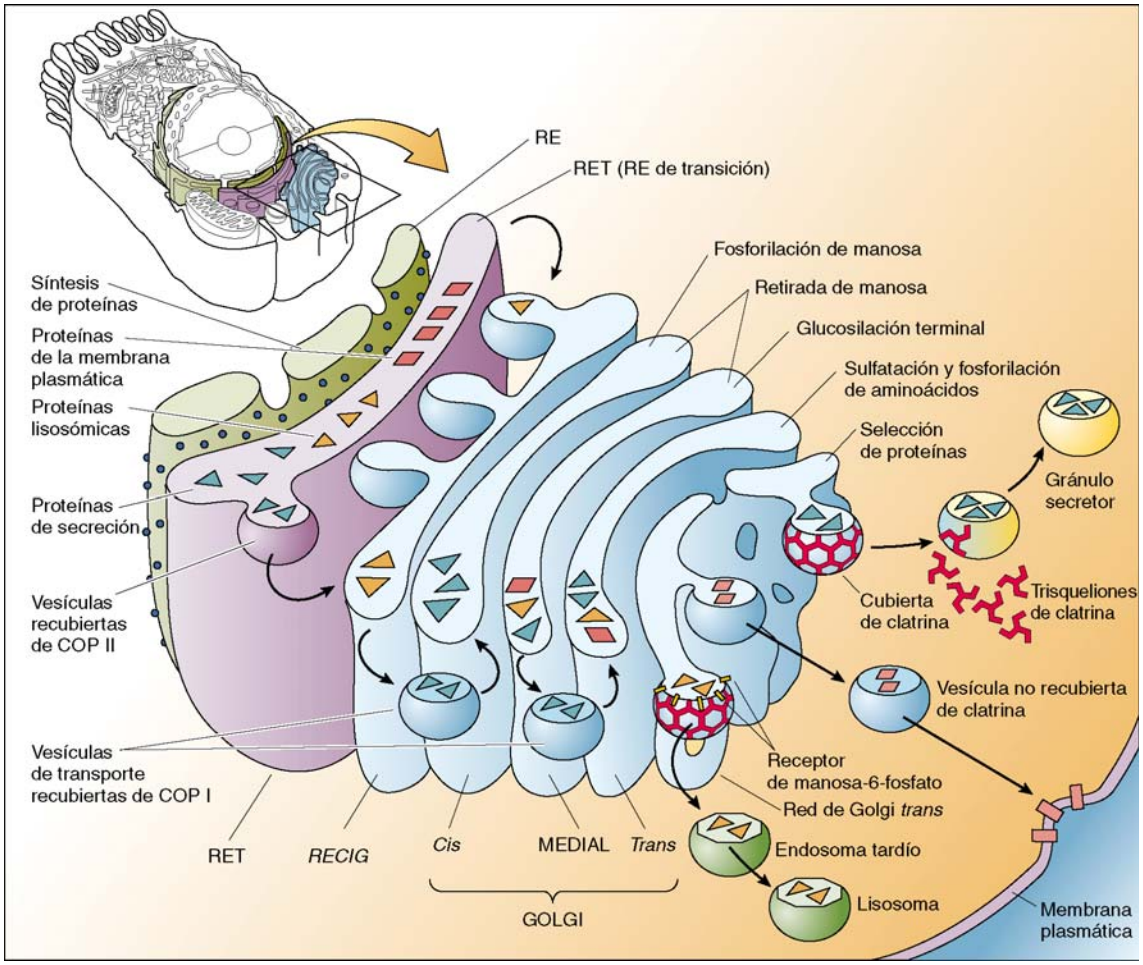


Figura 2.10 Tráfico de proteínas en el aparato de Golgi y vesículas asociadas. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 30.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tráfico de membrana

ENDOCITOSIS: FAGOSOMAS Y VESÍCULAS PINOCÍTICAS

Se denomina **endocitosis** al proceso de transporte de material desde el espacio extracelular hacia el citoplasma.

- Las moléculas de mayor tamaño se **fagocitan** en una vesícula llamada **fagosoma.**
- Las moléculas más pequeñas **(ligandos)** se **pinocitan** en una **vesícula pinocítica.**
  - La **pinocitosis** es un proceso sometido a un estricto control en el que ciertas **proteínas receptoras de cargo** localizadas en la membrana celular reconocen las moléculas a englobar al interaccionar con el ligando en el espacio extracelular y con clatrina en el citoplasma.
  - La capacidad de reconocimiento y unión a las moléculas de clatrina induce la formación de una vesícula de pinocitosis, la cual puede contener cientos de moléculas de ligando.
  - De igual modo, las células pueden transportar compuestos desde el citoplasma hacia el espacio intercelular a través de un proceso denominado **exocitosis.**
  - Durante la endocitosis se desprenden fragmentos de la membrana plasmática que pasan a formar parte de las vesículas procedentes de la misma y se incorporan las membranas de las vesículas derivadas de la RGT en el transcurso de la exocitosis. Este reciclaje continuo de las membranas recibe el nombre de **tráfico de membrana** (fig. 2.11).

ENDOSOMAS (COMPARTIMENTO ENDOSÓMICO)

Las vesículas de pinocitosis se desprenden de la envoltura de clatrina y se fusionan con:

- **Endosomas tempranos,** unas vesículas membranosas situadas en la periferia celular cuya membrana posee bombas de H^+ dirigidas por ATP que reducen el pH de su luz hasta un valor de 6.
- En algunos endosomas tempranos, los **endosomas de reciclaje,** el ligando y el receptor se disocian, de modo que este regresa a la membrana celular y aquel pasa al citoplasma o bien se transfiere a
- **Endosomas tardíos,** otros compartimentos dotados de membrana más alejados de la periferia. Las bombas de H^+ situadas en la membrana de estos endosomas provocan una reducción de la luz de las vesículas, en las que prosigue el proceso de digestión de sus contenidos y los compuestos parcialmente degradados se transportan hasta los lisosomas para su destrucción final.

LISOSOMAS (ENDOLISOSOMAS)

Los **lisosomas** son unas pequeñas vesículas membranosas que contienen un gran número de enzimas hidrolíticas activas a un pH interno bajo, de 5, el cual se mantiene a través de bombas de H^+ presentes en su membrana. En los lisosomas se digieren diversos compuestos, de modo que sus productos de degradación pasan al citoplasma y los derivados tóxicos permanecen en el interior de estas vesículas, que se transforman en **cuerpos residuales.**

PEROXISOMAS

Los **peroxisomas** presentan una morfología semejante a la de los lisosomas, aunque albergan numerosas enzimas oxidativas sintetizadas en ribosomas citosólicos que posteriormente son transportadas a estos orgánulos mediante señales específicas para peroxisomas que se unen a ciertos receptores situados en la membrana del peroxisoma.

- La enzima más abundante en este orgánulo es la **catalasa,** la cual cataliza la escisión del H_2O_2 en agua y oxígeno. Por otra parte, el peroxisoma interviene en la biosíntesis de los lípidos, en especial del colesterol; el catabolismo lipídico a través de la β-oxidación de los ácidos grasos de cadena larga; y la formación de ácidos biliares en los hepatocitos.
- En el sistema nervioso central, los riñones, los testículos y el corazón, los peroxisomas portan enzimas que participan en la síntesis de **plasmalógeno,** un fosfolípido de membrana que confiere protección a la célula frente al oxígeno molecular.

PROTEASOMAS

Los **proteasomas** son unos pequeños orgánulos en forma de tonel que intervienen en:

- La degradación de las proteínas plegadas incorrectamente, dañadas, desnaturalizadas o portadoras de alguna anomalía.
- La escisión de proteínas antigénicas en fragmentos de menor tamaño conocidos como **epítopos** (v. capítulo 12).

La proteólisis mediada por los proteasomas está sometida a un estricto control celular a través de la adición de numerosas copias de **ubiquinona**, una reacción que requiere energía, a la proteína indicada para generar una **proteína poliubiquinada.** Las moléculas de ubiquitina y los productos de su degradación pasan al citoplasma con gasto de energía.

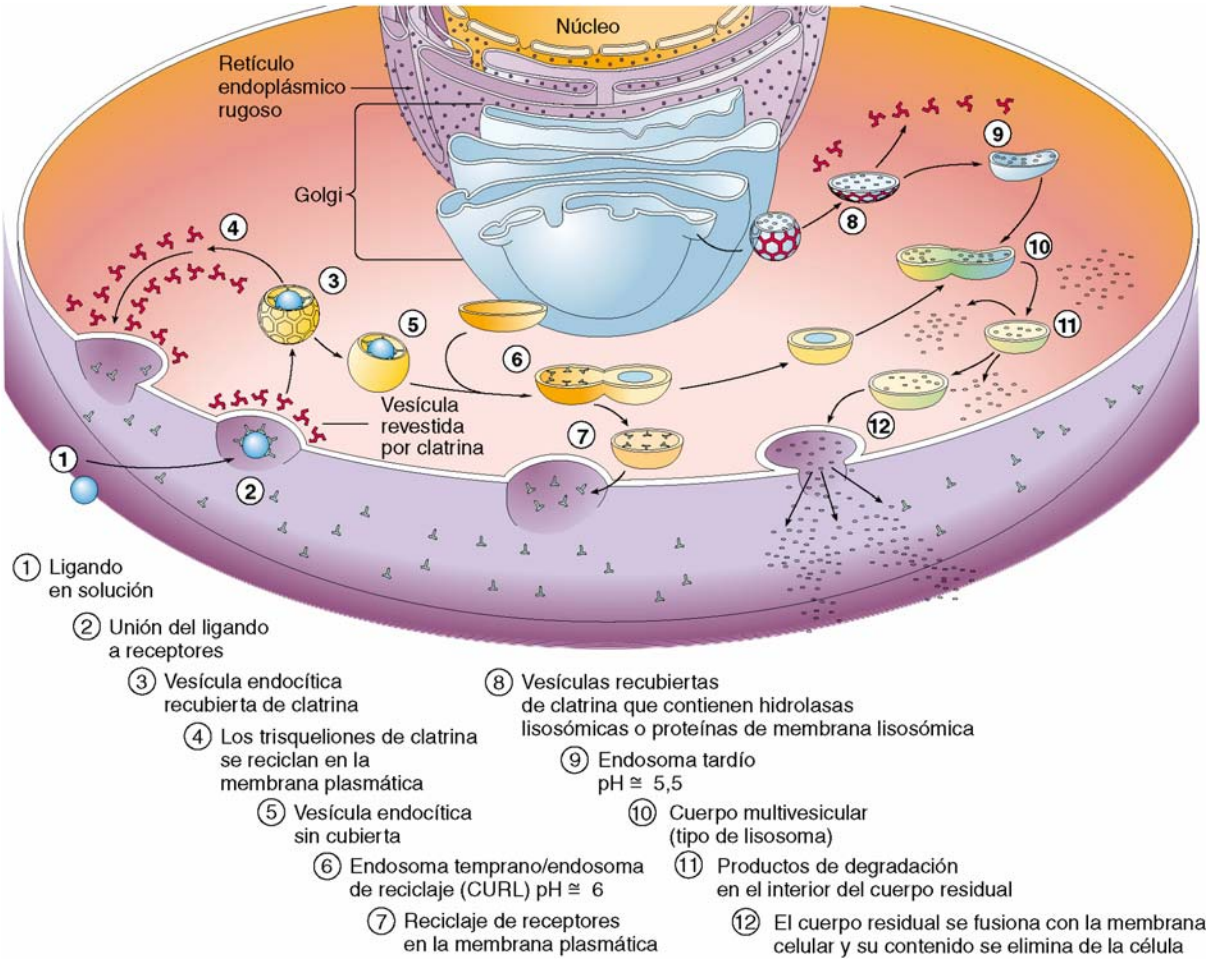

Núcleo
Retículo endoplásmico rugoso
Golgi
Vesícula revestida por clatrina
1 Ligando en solución
2 Unión del ligando a receptores
3 Vesícula endocítica recubierta de clatrina
4 Los trisqueliones de clatrina se reciclan en la membrana plasmática
5 Vesícula endocítica sin cubierta
6 Endosoma temprano/endosoma de reciclaje (CURL) pH ≅ 6
7 Reciclaje de receptores en la membrana plasmática
8 Vesículas recubiertas de clatrina que contienen hidrolasas lisosómicas o proteínas de membrana lisosómica
9 Endosoma tardío pH ≅ 5,5
10 Cuerpo multivesicular (tipo de lisosoma)
11 Productos de degradación en el interior del cuerpo residual
12 El cuerpo residual se fusiona con la membrana celular y su contenido se elimina de la célula

Figura 2.11 Endocitosis, endosomas y lisosomas. CURL, compartimento para el desacoplamiento del receptor y el ligando. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 33.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El **síndrome de Zellweger** es una enfermedad congénita incurable de consecuencias mortales que afecta a recién nacidos; la muerte sobreviene a lo largo del año siguiente por insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria o ambas. La enfermedad se vincula con la incapacidad de los peroxisomas de incorporar enzimas peroxisómicas debido a la ausencia de receptores de señales peroxisómicas en la membrana de estas vesículas. Como consecuencia de ello, los peroxisomas no llevan a cabo la β-oxidación de los ácidos grasos de cadena larga para sintetizar plasmalógenos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Mitocondrias

Las **mitocondrias** son unos orgánulos de gran tamaño; algunas presentan una longitud de 7 µm y un diámetro de 1 µm. La vida media de una mitocondria se sitúa en unos 10 días, después de los cuales aumenta su longitud y sufre un proceso de bipartición. La mitocondria consta de:

- Una membrana externa lisa
- Una membrana interna replegada en estructuras aplanadas o tubulares, llamadas crestas, que incrementan notablemente el área superficial de la membrana interna.

La función principal de la mitocondria es la síntesis de **ATP** mediante un proceso conocido como **fosforilación oxidativa.** Las membranas mitocondriales delimitan dos espacios (fig. 2.12B):

- **Espacio intermembranoso,** el cual se localiza entre las membranas externa‘ e interna, y
- **Espacio (intersticial) de la matriz,** definido por la membrana interna (fig. 2.12A), el cual alberga la **matriz,** un líquido viscoso que contiene numerosas proteínas, ribosomas, ARN, **ADN circular** (que solamente codifica 13 proteínas mitocondriales) y gránulos densos de **fosfolipoproteínas,** denominados **gránulos de la matriz,** que podrían unirse a iones de calcio y de magnesio.

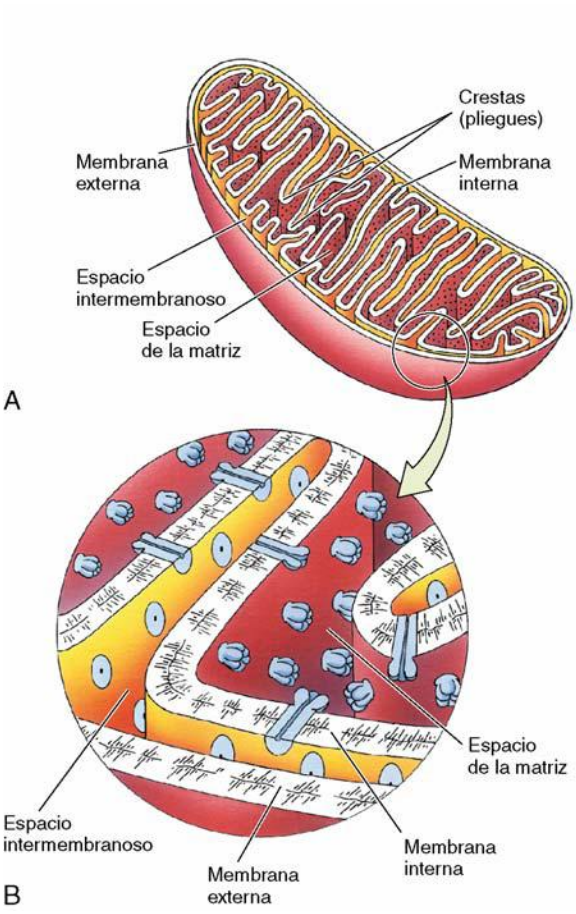
Las membranas interna y externa aparecen conectadas en algunas zonas, en las que diversas proteínas reguladoras y transportadoras facilitan el movimiento de distintas moléculas hacia los distintos compartimentos mitocondriales. Las macromoléculas cuyo destino es alguna de las dos membranas mitocondriales o la matriz se transportan a través de las regiones membranosas que no se comunican entre sí, dotadas de receptores capaces de reconocer dichas macromoléculas.

- La **membrana mitocondrial externa** es lisa y relativamente permeable a iones de pequeño tamaño; las abundantes **porinas** presentes en ella hacen posible el movimiento de H_2O a través de la misma. La composición del espacio intermembranoso se asemeja, en gran medida, a la del citoplasma.
- La membrana interna replegada presenta un gran número de cardiolipinas, unos fosfolípidos que poseen cuatro cadenas de ácidos grasos, en lugar de dos, lo que reduce notablemente su permeabilidad frente a protones y electrones. En esta membrana abunda, asimismo, el complejo enzimático **sintetasa de ATP**, implicada en la producción de ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico.
  - La sintetasa de ATP consta de dos porciones, F_0 y F_1; la **porción F_0** se encuentra enterrada, en su mayor parte, en la membrana interna, mientras que la **porción F_1** (también conocida como **cabeza**) se halla suspendida en la matriz, se conecta con la porción F_0 a través del **tallo de transición** y se estabiliza mediante otras proteínas (v. fig. 2.12B).
  - Cada porción F_0 presenta tres sitios de fosforilación de ADP en ATP. La porción F_1 posee una manga externa fija y una manga interna móvil formada por 10 a 14 subunidades. Igualmente, el tallo cuenta con una manga interna móvil que comunica con la porción F_0 y una manga externa fija.
  - El conjunto de las mangas móviles del tallo y la porción F_1 recibe el nombre de **rotor.** Las mangas externas fijas están conectadas con la porción F_0 y los tres componentes conforman el llamado **estator.**

La matriz contiene las enzimas que procesan el **piruvato** obtenido en la glucólisis y los **ácidos grasos** derivados de lípidos que se transportan a este compartimento para convertirlos en **acetil-coenzima A (CoA),** cuyo grupo acetilo interviene en el ciclo del ácido cítrico para reducir moléculas de dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD^+) oxidadas a **NADH** y dinucleótido de flavina adenina (FAD) en **$FADH_2$.** Estas moléculas reducidas actúan como aceptores de electrones de alta energía procedentes del ciclo del ácido cítrico y los transfieren a una serie de proteínas integrales de la membrana interna que configuran la **cadena de transporte de electrones** (fig. 2.12C). Los electrones pasan a lo largo de esta cadena y su energía se emplea para transportar H^+ (es decir, protones) desde la matriz hacia el espacio intermembranoso. A medida que la concentración de H^+ en este espacio aumenta con relación a la matriz, el gradiente de concentración **(fuerza motriz de protones)** así creado impulsa el retorno de los protones hacia este compartimento a través de la única vía posible para ello, la sintetasa de ATP.

El movimiento de protones hacia el rotor de la sintetasa de ATP hace que gire en contacto con el estator, de modo que se genera energía que aprovecharán los tres sitios de la porción F_0 para catalizar la fosforilación de ADP en ATP, un compuesto rico en energía. Algunas de las moléculas de ATP así formadas serán utilizadas por la mitocondria, si bien la mayor parte de ellas se transportará al citoplasma para satisfacer las necesidades energéticas de la célula.

La grasa parda abunda especialmente en los animales que hibernan. Las mitocondrias de sus lipocitos poseen **termogeninas** en lugar de sintetasa de ATP. Aunque estas enzimas pueden desviar a los protones del espacio intermembranoso hacia la matriz, las reacciones oxidativas que tienen lugar en estas células no están acopladas a la fosforilación y la fuerza motriz de protones produce calor en lugar de ATP. El calor se utiliza para despertar al animal del estado de hibernación.



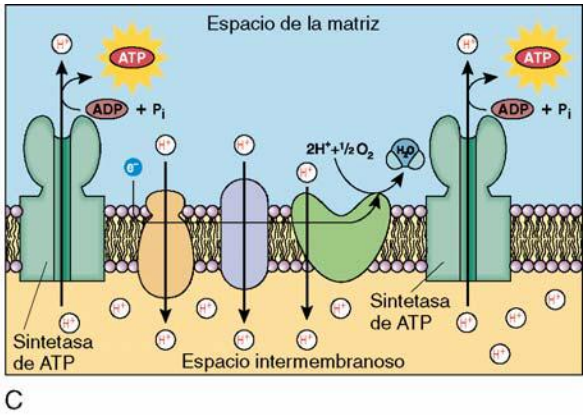


Figura 2.12 **A.** Representación tridimensional de una mitocondria con crestas aplanadas. **B.** Diagrama de las crestas en parrilla a gran aumento. **C.** Diagrama de la cadena de transporte de electrones y la sintetasa de ATP en la membrana mitocondrial interna. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 39.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Las **miopatías mitocondriales** son trastornos hereditarios por vía materna, ya que las mitocondrias provienen del óvulo. Estas infrecuentes miopatías afectan por igual a ambos sexos. Su pronóstico depende de los grupos musculares afectados. Pueden manifestarse con debilidad muscular y cansancio tras el ejercicio, aunque las variantes más graves pueden tener consecuencias mortales. Por lo general, el trastorno se manifiesta hacia el final de la segunda década de vida. Algunas miopatías frecuentes son el síndrome de Kearns-Sayre, la epilepsia mioclónica y la encefalomiopatía mitocondrial. No existe ningún tratamiento conocido para este grupo de enfermedades.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Inclusiones y citoesqueleto

INCLUSIONES

Las inclusiones son elementos celulares inertes que flotan libremente en el citoplasma y no están limitados por membranas. Las inclusiones más abundantes son de glucógeno, lípidos, pigmentos y cristales.

- Habitualmente, el **glucógeno** se almacena en el citoplasma en rosetas de partículas β, las cuales aparecen próximas a elementos del RER. Estas partículas constituyen depósitos de energía que se someterán a la glucogenólisis para obtener glucosa, la cual se transformará en moléculas de piruvato, que pasarán al ciclo del ácido cítrico.
- Los **lípidos** se almacenan en forma de triglicéridos, cuya degradación origina ácidos grasos que se catabolizan en el ciclo del ácido cítrico para formar piruvato. Los lípidos constituyen una forma más eficaz de almacenamiento de energía que el glucógeno, ya que el ATP generado por 1 g de lípidos duplica la cantidad obtenida a partir de 1 g de aquel.
- Por lo general, los **pigmentos** carecen de actividad metabólica, si bien pueden desempeñar una función protectora, como la **melanina** presente en la piel, la cual confiere protección a las células epidérmicas frente a lesiones en el ADN de sus cromosomas al absorber la radiación ultravioleta. La melanina también participa en la función visual de la retina. Otro pigmento, la **lipofucsina,** podría formarse por fusión de varios cuerpos residuales, las vesículas limitadas por membrana que contienen los residuos no degradables de la actividad lisosómica.
- Las células de mamífero no suelen contener **cristales,** aunque las células de Sertoli de los testículos presentan, a menudo, cristales de **Charcot-Bottscher,** cuya función, de haberla, no se ha definido aún.

CITOESQUELETO

El **citoesqueleto,** la red tridimensional que sostiene a la célula, está formado por **microtúbulos, filamentos delgados** y **filamentos intermedios.** Además del mantenimiento de la morfología celular, esta red interviene en la adhesión intercelular, el movimiento de la célula a lo largo de elementos del tejido conjuntivo, y facilita la exocitosis, la endocitosis y el tráfico de membrana en el citoplasma. El citoesqueleto participa en la creación de compartimentos celulares en los que se concentran ciertos sistemas enzimáticos con el fin de potenciar la consecución de ciertas reacciones bioquímicas.

- Los **microtúbulos** son estructuras cilíndricas largas, flexibles y huecas formadas por heterodímeros de **tubulina α** y **β** (fig. 2.13A). Los dímeros de tubulina se disponen para formar unos elementos lineales dependientes de GTP conocidos como protofilamentos; la asociación de 13 **protofilamentos** da lugar a un microtúbulo cilíndrico de 25 nm de diámetro con una luz de 15 nm de diámetro. Cada microtúbulo posee un **extremo positivo** a partir del cual crece y un **extremo negativo** que tiende a acortarse a no ser que se encuentre incluido en unas estructuras anulares formadas por **tubulina γ.** La estabilización del extremo positivo se logra a través de una **caperuza** de proteínas específicas asociadas a microtúbulos (MAP), las cuales impiden su polimerización. Los microtúbulos están polarizados. Pueden crecer (en un proceso denominado **rescate**) o bien acortarse (en un proceso denominado **catástrofe**); esta actividad cíclica se conoce como **inestabilidad dinámica.**
  - Otras MAP actúan como motores moleculares, las proteínas c**inesina** y **dineína,** ya que permiten el transporte de material celular a lo largo de distancias considerables sobre los microtúbulos, que representarían *autopistas* celulares, hacia el extremo positivo (cinesina) o el negativo (dineína).
  - Algunas MAP intervienen como elementos espaciadores de microtúbulos cercanos; por ejemplo, **MAP2** aleja a un microtúbulo de otro, mientras que otras, como **tau,** facilitan su acercamiento.
  - Generalmente, los extremos negativos de la mayoría de los microtúbulos proceden de la misma región celular, el **centrosoma** o **centro organizador de microtúbulos (COMT)** de la célula. Los microtúbulos mantienen la morfología celular, facilitan el transporte intracelular, forman el huso mitótico y el huso meiótico, constituyen el eje citoesquelético de cilios y flagelos, y conforman los **centríolos** y los **corpúsculos basales.**
  - Los **centríolos** son dos pequeñas estructuras cilíndricas, cada una de las cuales está constituida por nueve tripletes de microtúbulos y con una disposición perpendicular respecto al otro centríolo (fig. 2.13D). Cada integrante del par de centríolos se replica a lo largo de la fase S del ciclo celular. Los centríolos conforman el centrosoma y actúan como centros de organización del aparato del huso en el transcurso de la división celular. Asimismo, constituyen los corpúsculos basales que dirigen la organización de los cilios y los flagelos.

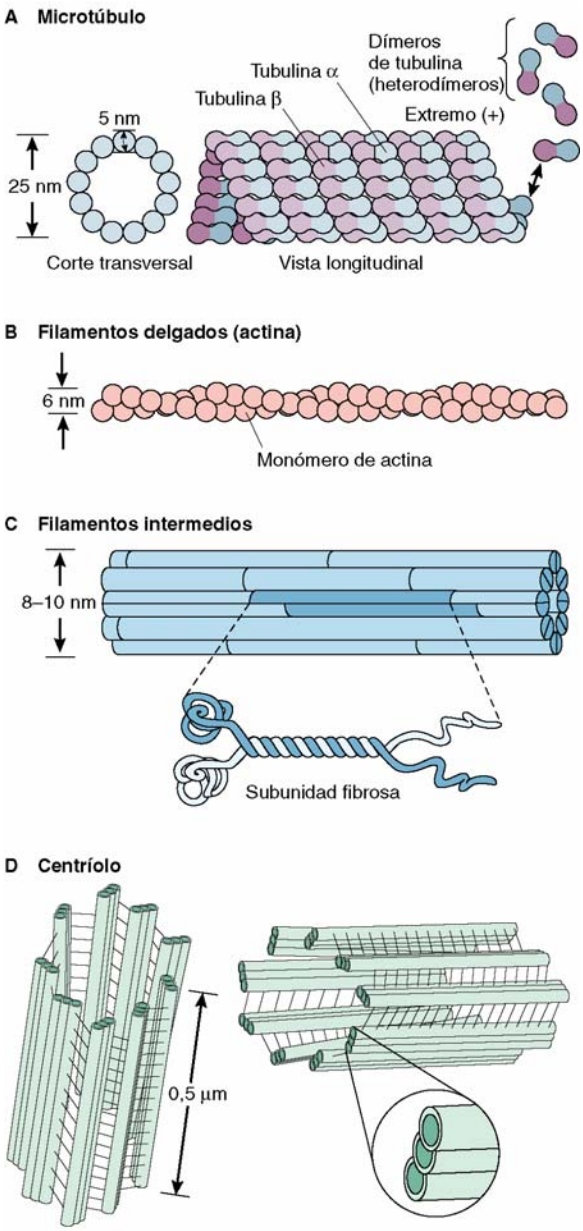


Figura 2.13 Esquemas tridimensionales de los distintos componentes del citoesqueleto. **A.** Microtúbulo. **B.** Filamento delgado. **C.** Filamento intermedio. **D.** Centríolo. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 43.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

TRASTORNOS RELACIONADOS CON LOS DEPÓSITOS DE GLUCÓGENO

Algunas personas presentan trastornos relacionados con depósitos de glucógeno al ser incapaces de degradar esta molécula, lo que da lugar a su acumulación excesiva en las células. Se distinguen tres variantes: 1) afectación hepática; 2) afectación miopática, y 3) miscelánea. La enfermedad se debe a la ausencia o el funcionamiento incorrecto de alguna de las enzimas implicadas en la degradación.

TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA MELANINA

Los sujetos que carecen de la capacidad de sintetizar melanina, por lo general debido a una mutación en el gen que codifica la enzima tirosinasa, muestran una coloración cutánea muy pálida y ojos rojos. Estas personas presentan **albinismo.** Los individuos que producen una cantidad de melanina mayor de lo normal presentan una tez más oscura y placas escamiformes de color oscuro. Se dice que están afectados por un trastorno conocido como ictiosis laminar. Otros sujetos carecen de melanocitos, las células responsables de la síntesis de melanina. Presentan vitíligo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Los **filamentos delgados (microfilamentos)** están formados por monómeros de **actina G** que se organizan en dos cadenas enrolladas helicoidalmente de **actina F** que configuran un filamento polarizado de 7 nm de diámetro en un proceso que requiere ATP (fig. 2.14B). Los monómeros y los filamentos de actina representan, aproximadamente, el 15% del contenido proteico de la célula, por lo que constituye una de las proteínas intracelulares más abundantes. De manera similar a los microtúbulos, los microfilamentos poseen un **extremo positivo** (**romo** debido a la presencia del sitio de unión de miosina) y un **extremo negativo** (**afilado** debido a la ausencia de dicho sitio). El ritmo de polimerización del filamento es más rápido en el extremo positivo.
  - Cuando un filamento delgado alcanza la longitud indicada, sus dos extremos se recubren con **proteínas de coronamiento,** como **gelsolina,** las cuales estabilizan ambos extremos al impedir su polimerización o despolimerización. La proteína gelsolina interviene, además, en la división de un microfilamento en dos y la adición de una caperuza a los extremos así creados.
  - La acción de la proteína **cofilina,** que induce la despolimerización mediante la eliminación de monómeros de actina G en el extremo negativo, provoca el acortamiento de los filamentos delgados. Su polimerización depende de la presencia de un gran número de monómeros de actina G, que son secuestrados por la proteína timosina en el citoplasma y transferidos desde esta al extremo positivo del microfilamento por la proteína **profilina**.
  - Este complejo proteico controla la ramificación de los filamentos delgados, ya que regula la unión de monómeros de actina G a los microfilamentos existentes. La profilina cataliza la polimerización de la ramificación a partir de ese sitio. Las asociaciones que crean los microfilamentos al interaccionar entre sí se dividen en haces contráctiles, redes similares a gel y haces paralelos. Asimismo, la actina interviene en el establecimiento y el mantenimiento de los contactos focales de la célula con la matriz extracelular.
  - Los **haces contráctiles** se vinculan con varios tipos de miosina, de la miosina I a la miosina IX, y están implicados en los procesos de contracción, la contracción muscular y el movimiento intracelular de moléculas.
  - Las **redes similares a gel** se relacionan con la proteína **filamina** y conforman matrices muy viscosas, como las que se encuentran presentes en la corteza celular.
  - Los **haces paralelos** son filamentos delgados asociados a las proteínas **villina** y **fimbrina**. Conservan la disposición paralela de los microfilamentos, como sucede en el haz interno de las microvellosidades y las microespículas y en la red terminal.
- Los **filamentos intermedios** son unos componentes citoesqueléticos filiformes con un diámetro comprendido entre 8 y 10 nm que mantienen la estructura celular, anclan el núcleo en su posición, unen a las proteínas integrales de membrana al citoesqueleto y reaccionan ante los movimientos de la matriz extracelular. Estos filamentos (fig. 2.14C) se componen de tetrámeros formados por proteínas cilíndricas, ocho de las cuales se organizan en hélices densas de protofilamentos. La asociación de dos de estos origina protofibrillas, que se organizan en grupos de cuatro para formar un filamento intermedio. Se han identificado alrededor de 40 tipos de filamentos intermedios con arreglo a su composición proteica y su distribución celular. Las clases más comunes son los filamentos de queratina, los filamentos de desmina, los filamentos de vimentina, los filamentos de proteína acídica fibrilar glial, los neurofilamentos y los filamentos de la lámina nuclear. Las **proteínas de unión a los filamentos intermedios** se anclan a los filamentos intermedios, a los que unen entre sí para facilitar la formación de la red tridimensional del citoesqueleto. Las proteínas mejor conocidas de este sistema son filagrina, sinemina, plectina y las plaquinas.
  - Las **filagrinas** unen filamentos de queratina en haces.
  - La **sinemina** se une a la **desmina,** mientras que la **plectina** lo hace a la **vimentina,** para crear una red tridimensional en el compartimento citoplásmico.
  - Las **plaquinas** anclan los filamentos de queratina a los hemidesmosomas de las células epiteliales y los neurofilamentos a los filamentos delgados en las neuronas de los ganglios dorsales.

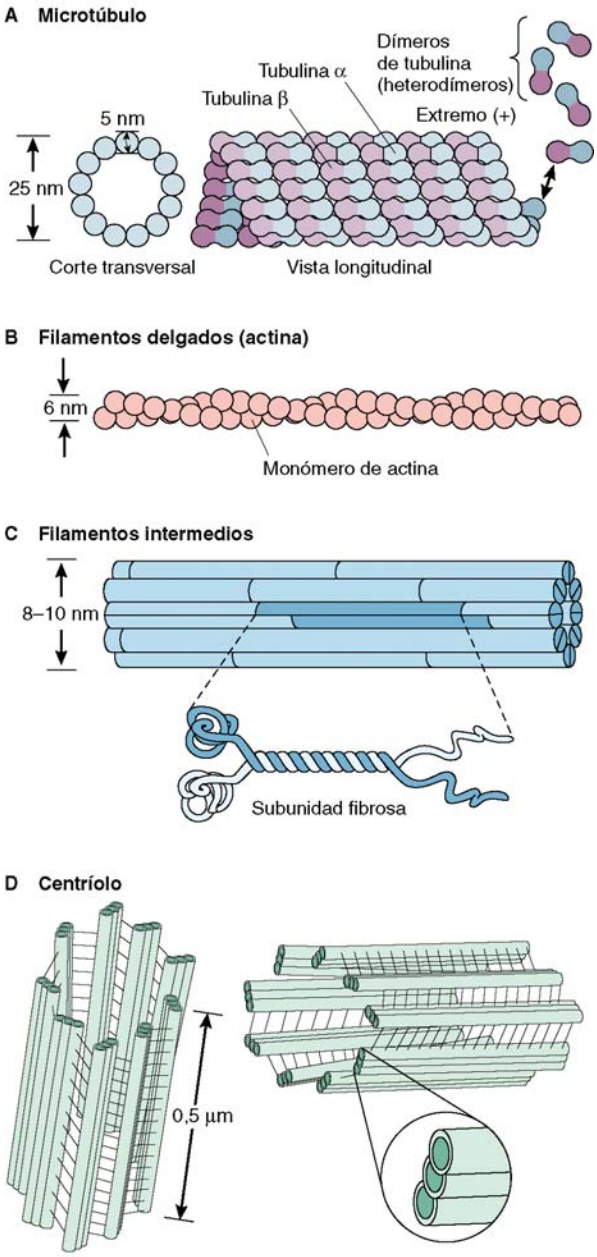


Figura 2.14 Esquemas tridimensionales de los distintos componentes del citoesqueleto. **A.** Microtúbulo. **B.** Filamento delgado. **C.** Filamento intermedio. **D.** Centríolo. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 43.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

3 NÚCLEO

El núcleo, el orgánulo celular de mayor tamaño, no solamente contiene el ADN de la célula, sino que también alberga la maquinaria responsable de la síntesis del ADN y el ARN. El núcleo engloba tres compartimentos principales: la **cromatina,** el material genético de la célula; el **nucléolo,** en el que tiene lugar la síntesis del ARN ribosómico (ARNr) y el ensamblaje de las subunidades ribosómicas; y el **nucleoplasma,** una matriz formada por diversas macromoléculas y partículas nucleares. El núcleo se rodea de la envoltura nuclear, integrada por dos membranas. A pesar de que la morfología, la localización y el tamaño del núcleo difieren en distintos tipos celulares, en la mayoría de las células adopta una posición central y es esférico.

TÉRMINOS CLAVE

- **Complejo del poro nuclear**
- **Cromosomas**
- **Ácido desoxirribonucleico (ADN)**
- **Ácido ribonucleico (ARN)**
- **Ciclo celular**
- **Mitosis**
- **Meiosis**
- **Apoptosis**

Envoltura nuclear

La envoltura nuclear está formada por las **membranas nucleares internas y externas,** que se separan por la cisterna perinuclear (10 a 30 nm de grosor) y presenta unas perforaciones conocidas como **poros nucleares,** unas regiones en las que ambas membranas se fusionan y a través de las cuales se intercambian sustancias entre el núcleo y el citoplasma (fig. 3.1).

- La **membrana nuclear interna,** cuyo grosor es de unos 6 nm, está en contacto con la **lámina nuclear,** una malla de filamentos intermedios formada por las **láminas A, B** y **C** y localizada en la periferia del núcleo. Además de organizar y mantener a la cromatina perinuclear y la membrana nuclear interna, estas láminas intervienen en el ensamblaje de la envoltura nuclear tras la división celular. Las proteínas transmembrana de la membrana nuclear interna, que suelen asociarse a proteínas de la matriz, actúan como sitios de contacto para moléculas de ARN y cromosomas nucleares.
- La **membrana nuclear externa,** de 6 nm de grosor y a la que se adosan ribosomas, se continúa con el retículo endoplásmico rugoso; su superficie citoplásmica está rodeada por una malla de **vimentina** (filamentos intermedios).

POROS NUCLEARES Y COMPLEJOS DEL PORO NUCLEAR

Los **poros nucleares** aparecen en regiones de la envoltura en las que se fusionan las membranas interna y externa para permitir la comunicación del núcleo con el citoplasma. En la periferia del poro nuclear aparecen glucoproteínas que intervienen en la formación del **complejo del poro nuclear**. Los complejos se comunican entre sí a través de la **lámina nuclear** para permitir el paso de moléculas a través de los poros.

- El complejo del poro nuclear consta de tres estructuras anulares de naturaleza proteica, con simetría octamérica, conectadas entre sí por rayos en disposición vertical y que atraviesan ambas membranas (diámetro, 100 a 125 nm).
- Los tres anillos superpuestos reciben el nombre de *anillo citoplásmico, anillo luminal* y *anillo nuclear*.

Además, existe una canastilla nuclear en la cara nuclear de cada complejo del poro (fig. 3.2).

- En el reborde de la porción citoplásmica del poro nuclear se halla el **anillo citoplásmico,** que consta de ocho subunidades, cada una de las cuales posee un filamento citoplásmico formado por una proteína de unión a Ran (proteína de unión a GTP) que facilita el transporte de moléculas desde el citoplasma hacia el núcleo.
- Otro grupo de ocho proteínas transmembrana que se proyectan hacia la luz del poro y la cisterna perinuclear conforman el **anillo luminal** (anillo medio), cuya luz central podría corresponder a un canal con compuerta que limitaría la difusión pasiva. Otras proteínas asociadas al complejo intervienen en la regulación del transporte a través del poro nuclear.
- En ocasiones puede visualizarse una estructura ovalada, el **transportador,** en la luz central. Es posible que este elemento corresponda a material que está siendo transportado hacia el núcleo o fuera de él.
- El **anillo nuclear** (**anillo nucleoplásmico**) se localiza en el borde de la cara nuclear del complejo del poro, integrado también por ocho subunidades. Este anillo interno participa en la exportación de moléculas de ARN hacia el citoplasma.
- Suspendida del anillo nuclear está la **canastilla nuclear,** una estructura filamentosa flexible en forma de cesta, y un **anillo distal,** unido a la porción distal de la canastilla, aparecen suspendidos del anillo nuclear.

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

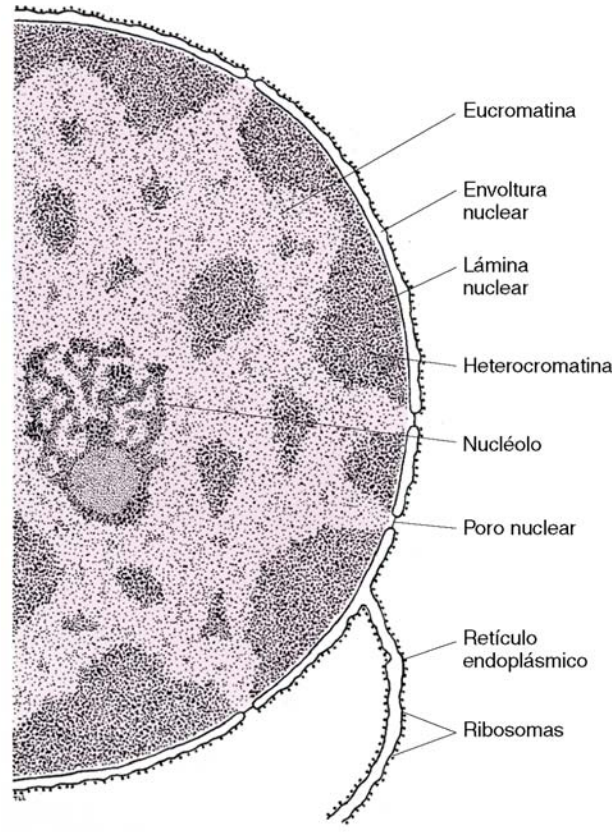


Figura 3.1 Diagrama de un núcleo típico. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 52.*)

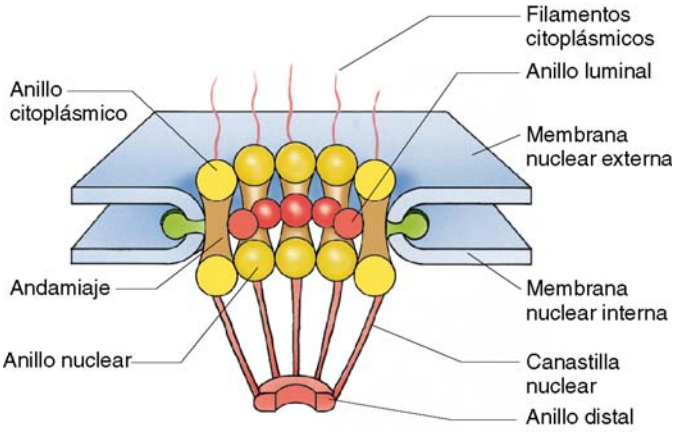


Figura 3.2 Complejo del poro nuclear. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 54.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Funcionamiento del poro nuclear

El tamaño de la luz del complejo del poro nuclear se reduce como consecuencia de la presencia de las proteínas que lo integran, de tal modo que las moléculas mayores de 11 nm no pueden atravesarlo en ningún sentido salvo en un proceso de **transporte mediado por receptores,** dependiente de energía.

- Unos receptores, las **importinas** y las **exportinas,** del complejo del poro nuclear han de reconocer las secuencias señal que portan los compuestos a transportar; la regulación del transporte depende de nucleoproteínas asociadas a Ran y al complejo del poro nuclear.
- Las importinas presentan **señales de localización nuclear.**
- Las **exportinas** poseen **señales de exportación nuclear.**

Un ejemplo del funcionamiento de las importinas es el transporte de las proteínas que integran los ribosomas hacia el citoplasma, mientras que la transferencia de ciertas macromoléculas, como el ARN, hacia dicho compartimento ilustra la función de las exportinas (fig. 3.3).

Cromatina

El material genético **(ADN)** de la célula se encuentra en el núcleo y forma parte de los cromosomas, unas estructuras tan compactadas a lo largo de la mitosis que pueden visualizarse en la microscopia óptica, pero durante las restantes etapas del ciclo celular se desenrollan hasta convertirse en unas hebras laxas de cromatina.

- La mayor parte de la cromatina nuclear está parcialmente descondensada, corresponde a áreas *inactivas* desde el punto de vista de la transcripción y se localiza en la periferia nuclear; recibe el nombre de **heterocromatina.**
- La cromatina *activa,* conocida como **eucromatina,** está descondensada y representa una hebra de ADN de 2 nm de grosor enrollada alrededor de unas cuentas, los nucleosomas, cuya trascripción dará lugar al ARN.
  - Cada nucleosoma es un complejo octamérico formado por proteínas, las **histonas (H_2A, H_2B, H_3 y H_4)**, alrededor del cual se enrollan dos vueltas de la cadena del ADN, que equivalen a unos 150 pares de nucleótidos.
  - El **ADN espaciador** comprende unos 200 pares de bases que separan nucleosomas contiguos. Estas estructuras mantienen la hebra del ADN y participan en la regulación de la replicación, la reparación y la transcripción del ADN.
  - La cromatina se enrolla helicoidalmente para formar una fibra de 30 nm que contiene seis nucleosomas por vuelta de hélice y se estabilizan por la interacción con la **histona H_1** (fig. 3.4).

CROMOSOMAS

Las fibras de cromatina se condensan antes del comienzo de la mitosis o la meiosis para formar los cromosomas, que alcanzan el máximo grado de empaquetamiento durante la metafase (v. fig. 3.4).

- Cada especie posee un número específico de cromosomas, denominado **genoma** o constitución genética total.
- El genoma humano consta de 46 cromosomas: 23 pares de cromosomas homólogos, cada uno del par de cada progenitor.
  - La especie humana posee 22 pares de cromosomas somáticos **(autosomas)** y un único par de **cromosomas sexuales**.
  - El par de cromosomas sexuales femeninos se compone de dos cromosomas X **(XX)**, mientras que el par masculino lo hace por un cromosoma X y un cromosoma Y **(XY)**.

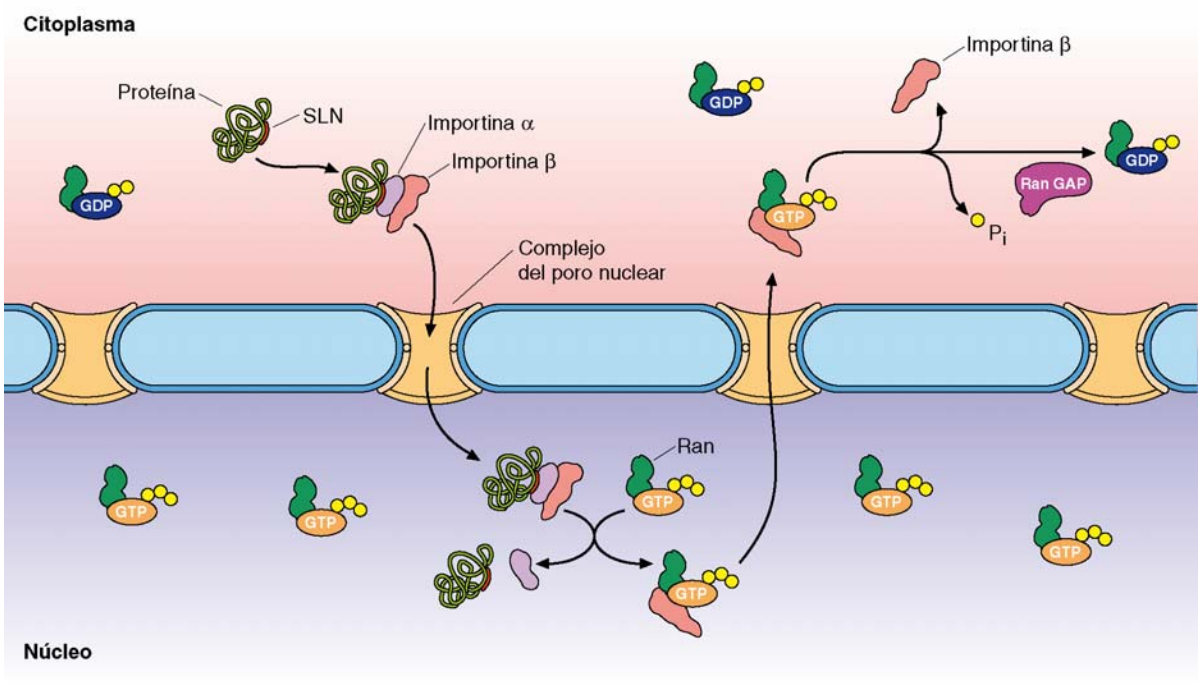


Figura 3.3 Función de Ran en la importación nuclear. GAP, proteína activadora de GTPasa; GDP, difosfato de guanosina; SLN, señales de localización nuclear. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 54.*)

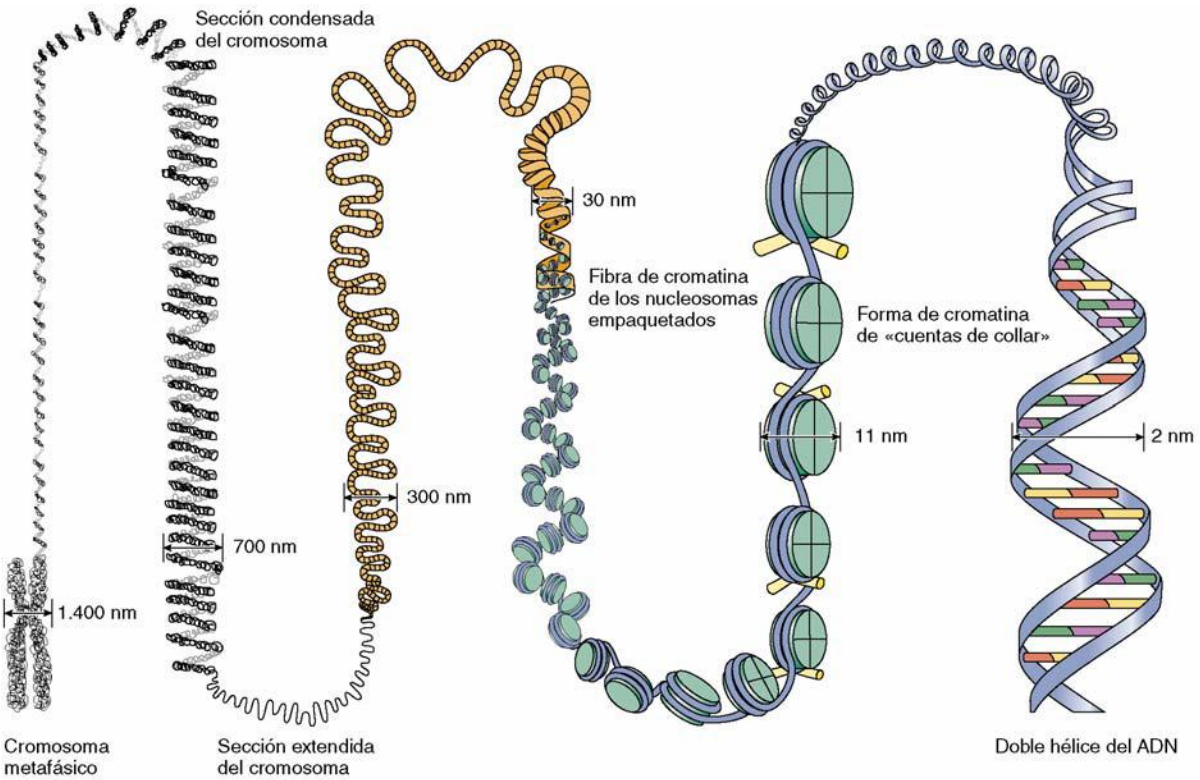


Figura 3.4 Empaquetamiento de la cromatina para dar lugar a los cromosomas. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 55.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO Y ÁCIDO RIBONUCLEICO

La **molécula de ADN** se compone de dos tipos de bases nitrogenadas, **purinas** (adenina y guanina) y **pirimidinas** (citosina y timidina), que se unen a dos esqueletos de desoxirribofuranosas, lo que da lugar a una secuencia lineal de nucleótidos. Entre las bases complementarias enfrentadas se establecen enlaces de hidrógeno que conectan entre sí a las dos hebras y dan lugar a la doble hélice.

La **molécula de ARN** es semejante a la de ADN, si bien se compone de una cadena sencilla en lugar de una hebra doble y las bases nitrogenadas están unidas a esqueletos de ribofuranosa (no obstante algunos virus poseen ARN bicatenario). Asimismo, el ARN presenta **uracilo** en lugar de timidina. La síntesis de ARN se conoce como **transcripción,** en la que una de las hebras del ADN actúa como molde para la formación de una hebra monocatenaria complementaria de ARN. Se distinguen tres tipos diferentes de ARN, que se transcriben de manera similar por una polimerasa de ARN específica para cada uno de ellos.

- El **ARN mensajero (ARNm)**, sintetizado por la polimerasa II, contiene información genética transcrita a partir del ADN para la síntesis de una secuencia de aminoácidos, que tendrá lugar en el citoplasma. La molécula de ARNm representa una copia exacta de una secuencia determinada de la molécula de ADN que corresponde a un gen.
- El **ARN de transferencia (ARNt)**, sintetizado por la polimerasa III, transporta aminoácidos activados hasta el complejo ribosoma-ARNm encargado de la síntesis proteica (v. apartado sobre la síntesis de proteínas en el capítulo 2).
- El **ARN ribosómico (ARNr)**, sintetizado por la polimerasa I, se fabrica en el nucléolo y se asocia a proteínas para formar las subunidades ribosómicas.

Transcripción

La unión de ciertos cofactores a la polimerasa II facilita el desenrollamiento de dos vueltas de la doble hélice del ADN con el fin de exponer los nucleótidos presentes en esa región.

- La polimerasa II emplea una de las hebras del ADN como molde para sintetizar la molécula complementaria de ARNm.
- La doble hélice continúa separándose conforme avanza la transcripción, en la que la misma hebra del ADN actúa como molde para formar una molécula complementaria de ARN.
- La hebra de ARN crece a medida que se añaden nuevos nucleótidos hasta liberarse del molde de ADN, que recuperará su conformación anterior (fig. 3.5).

La molécula transcrita de ARN (tránscrito primario) separada del molde de ADN se denomina **ARN mensajero precursor (ARNm-pre)** y contiene elementos codificantes **(exones)** y no codificantes **(intrones)**.

- Los intrones no codificantes deben eliminarse para crear una secuencia continua de exones.
- Las moléculas de ARNm-pre han de formar complejos con **partículas de ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas (RNPnh)** para poner en marcha el proceso de corte y empalme y reducir la longitud del ARNm-pre. En este proceso intervienen otros mecanismos de procesamiento.
- En el proceso participan cinco **ribonucleoproteínas pequeñas nucleares (RNPpn)** y muchos otros **factores de corte y empalme diferentes de las RNPpn** que conforman los **espliceosomas,** los cuales producen **ribonucleoproteína mensajera (RNPm).**
- Tras concluir el proceso de corte y empalme y eliminarse las proteínas nucleares, la molécula de ARNm atraviesa el complejo del poro nuclear para pasar al citoplasma.

A pesar de que las secuencias del ARN intrónico que se eliminan de la molécula inmadura de ARN constituyen un porcentaje mayor del ARN nuclear que los fragmentos de ARN exónicos, se cree que no desempeñan función alguna. Los indicios más recientes sugieren que podrían llevar a cabo funciones de regulación junto a proteínas reguladoras.

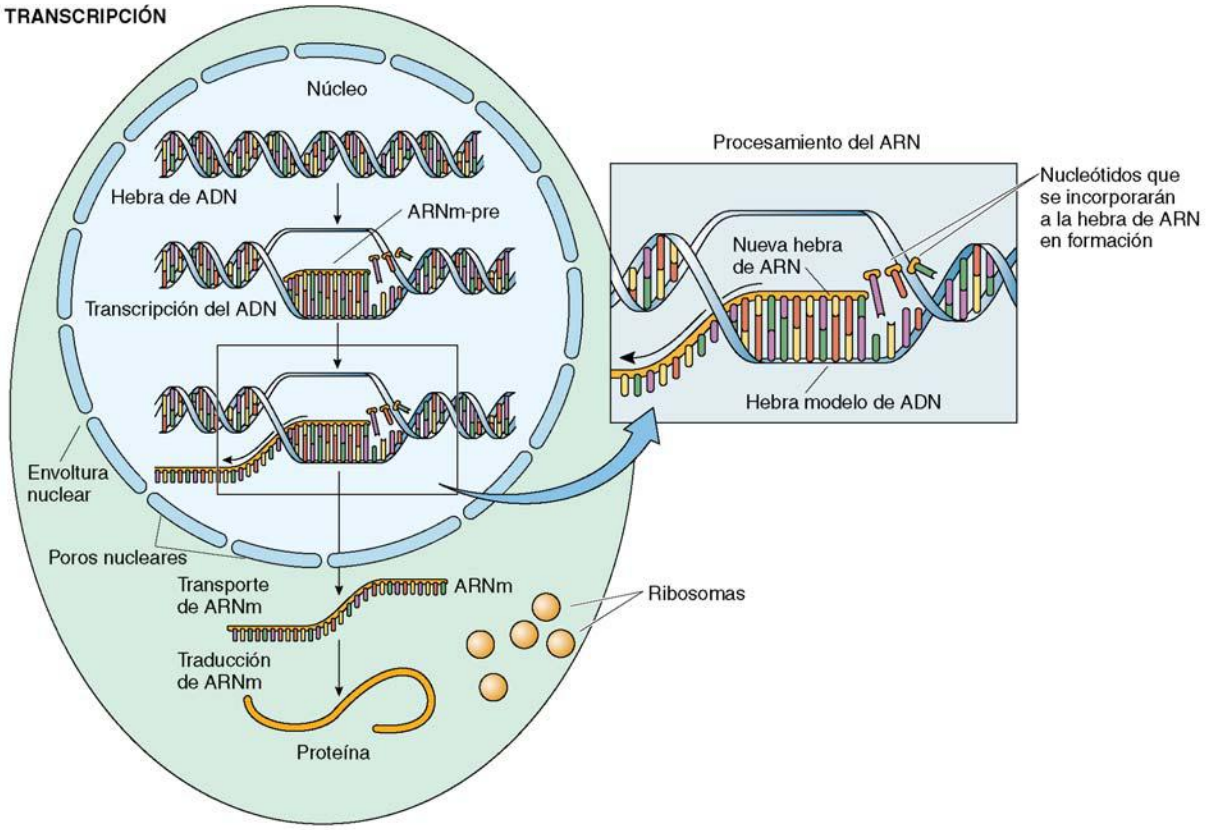


Figura 3.5 Transcripción del ADN en ARNm. (Modificado de *Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 3rd ed. New York, Garland Publishing, 1994.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

NUCLEOPLASMA

El nucleoplasma se compone de gránulos de intercromatina y pericromatina, RNPpn y la matriz nuclear (fig. 3.6).

- **Gránulos de intercromatina** (20 a 25 nm de diámetro), que se diseminan entre la cromatina, contienen RNP y varias enzimas, como trifosfatasa de adenosina (ATPasa), trifosfatasa de guanosina (GTPasa), β-glicerofosfatasa y pirofosfatasa de dinucleótidos de nicotinamida-adenina (NAD). Se ignora cuál es su función.
- **Gránulos de pericromatina** (30 a 50 nm de diámetro), rodeados de un halo de composición desconocida y un grosor de 25 nm, se localizan en la periferia de la heterocromatina y contienen partículas similares a RNPnh. Unos complejos formados por secuencias cortas de ARN y proteínas, denominados RNPpn, manipulan y transportan las RNPnh, que están implicadas en el procesamiento de los ARNm-pre.

Matriz nuclear

Desde el punto de vista estructural, la matriz nuclear contiene elementos fibrilares, nucléolos residuales, restos de redes de RNP y el complejo integrado por la lámina nuclear y los poros nucleares. Recientemente se ha identificado un retículo nucleoplásmico en el seno de esta matriz que parece continuarse con el retículo endoplásmico del citoplasma y almacenaría calcio para su uso por el núcleo. Asimismo, se han descubierto receptores e inositol 1,4,5-trifosfato, que regulan la señalización mediada por el calcio nuclear, en especial de las señales relacionadas con el transporte de proteínas y la transcripción de ciertos genes.

La matriz nuclear puede dividirse en compartimentos que interaccionan entre sí para permitir la regulación de la expresión de genes específicos en momentos determinados, la transcripción y el procesamiento de moléculas de ARNt y ARNm, y la unión de distintas moléculas de señalización y virus.

NUCLÉOLO

El nucléolo, una estructura nuclear formada por ARN muy basófilo y en la que abundan las proteínas, tan solo es visible a lo largo de la interfase. Aunque las células contienen normalmente un único nucléolo, en algunos tipos celulares aparecen dos o tres nucléolos; el nucléolo se expande durante la síntesis de ARNm y se asocia a una porción de los cromosomas, la **cromatina asociada al nucléolo,** que se transcribe para generar ARNm o ARNr. Pueden distinguirse cuatro regiones en el nucléolo:

- **Centro fibrilar de tinción pálida,** que se caracteriza por la presencia de los extremos de los cromosomas 13, 14, 15, 21, y 22 (en el ser humano), los cuales portan los genes correspondientes al ARNr.
- **Parte fibrosa,** en la que se transcribe el ARN nucleolar.
- **Parte granulosa,** la región nucleolar en la que se ensamblan las subunidades ribosómicas.
- **Matriz nucleolar,** una red de fibras que mantienen la organización del nucléolo.

El nucléolo está implicado en el ensamblaje y la organización de las subunidades ribosómicas no mitocondriales (fig. 3.7), la regulación de determinados procesos del ciclo celular mediante el secuestro o la inactivación de ciclasas dependientes de ciclinas, el ensamblaje de las RNP, la regulación de la exportación de compuestos desde el núcleo y, posiblemente, la regulación del proceso de envejecimiento.

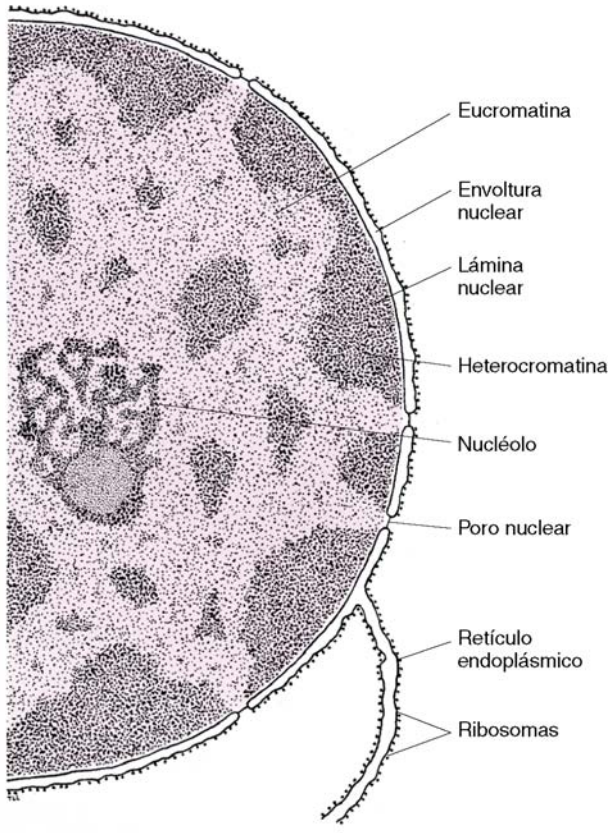


Figura 3.6 Núcleo. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 52.*)

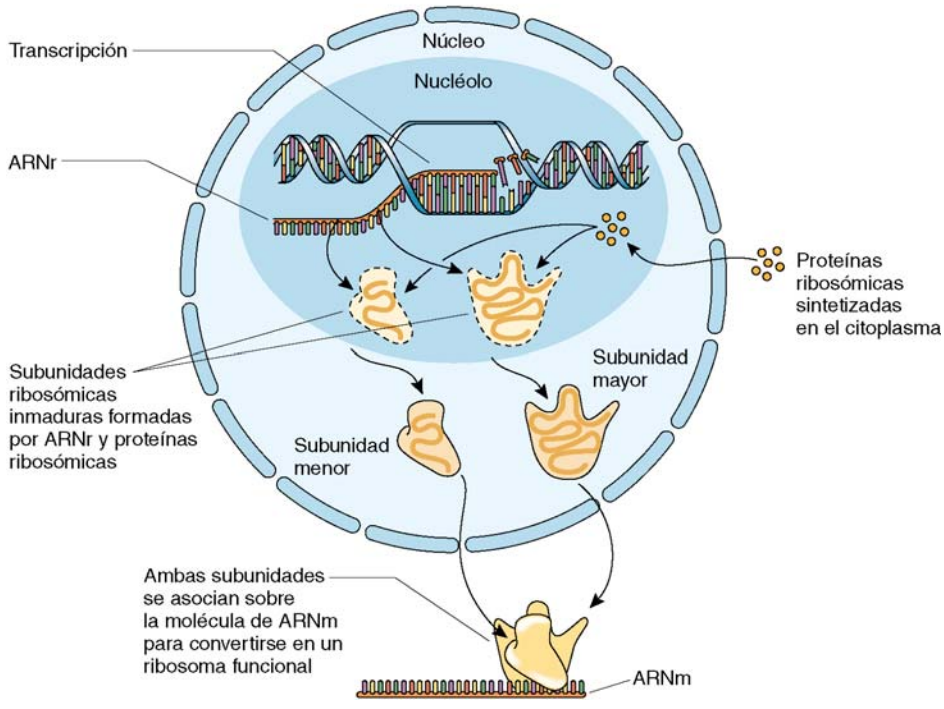


Figura 3.7 Formación de los ribosomas. (Modificado de *Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 3rd ed. New York, Garland Publishing, 1994.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Ciclo celular

El **ciclo celular,** una secuencia de acontecimientos celulares que preparan a la célula para su división, consta de la **interfase,** a lo largo de la cual se incrementa su tamaño y se duplica el material genético, y la **mitosis,** un proceso que da lugar a dos células hijas idénticas. Por lo general, se considera que el ciclo celular se inicia al concluir la división celular para dar comienzo a la interfase (fig. 3.8).

- La mitosis puede suspenderse en algunas células muy diferenciadas (p. ej., células musculares y neuronas), que permanecerían en la **fase de reposo G_0.**
- Otras células, como los linfocitos periféricos, pasan a la fase **G_0** de forma temporal hasta la reanudación del ciclo celular en un momento posterior.

Algunos acontecimientos, como fuerzas mecánicas, la isquemia o la muerte de células de un linaje celular determinado, pueden inducir la liberación de factores de crecimiento por parte de células de señalización que estimulan la expresión de **protooncogenes,** los cuales ponen en marcha las vías proliferativas de la célula. Se activa, así, una cascada de **cinasas de proteínas** citoplásmicas que inducen una serie de factores de transcripción nucleares, los cuales regulan la expresión de protooncogenes vinculados con la división celular. Muchas neoplasias malignas se deben a la existencia de mutaciones en protooncogenes que permiten la proliferación descontrolada de la célula portadora de la mutación.

Al unirse a **cinasas dependientes de ciclinas (CDK)**, un grupo de proteínas llamadas **ciclinas** no solamente las activan, sino que las encauzan hacia las proteínas diana y, de este modo, rigen el ingreso y el avance de la célula en el ciclo celular. Existen tres tipos principales de **puntos de control,** en los cuales pueden actuar los mecanismos de control para impedir la entrada de la célula en el ciclo celular o interrumpirlo. En cada punto de control, la célula puede optar por ingresar o finalizar el ciclo celular, detenerlo temporalmente o bien abandonarlo. Estos puntos de control son los siguientes:

- **Punto de inicio/restricción** en la fase gap 1, el cual permite la duplicación de los cromosomas y el paso a la fase gap 2;
- **Punto de control G_2/M,** el cual pone en marcha la condensación de los cromosomas y otros procesos necesarios para el comienzo de la mitosis; y
- **Punto de control de metafase/anafase,** el cual posibilita la separación de las cromátidas hermanas, la finalización de la fase M y la citocinesis.

A continuación, se enumeran las cuatro clases de ciclinas y las CDK con las que interaccionan:

- **Ciclinas G_1.** La ciclina D se une a CDK4 y CDK6 en una etapa temprana de la fase G_1.
- **Ciclinas G_1/S.** La ciclina E se sintetiza a finales de la fase G_1 y se une a la CDK2. Estos tres complejos, junto a otros mediadores, permiten el inicio de la fase S y su progresión.
- **Ciclinas S.** La ciclina A se une a CDK2 y CDK1 para formar complejos que permiten a la célula salir de la fase S y pasar a la fase G_2 e inducir la síntesis de la ciclina B.
- **Ciclinas M.** La ciclina B forma un complejo con la ciclina CDK1, el cual regula la salida de la fase G_2 y el ingreso en la fase M.

Las ciclinas se degradan cuando han cumplido su misión para impedir su intervención en otras etapas.

INTERFASE

La interfase se divide en tres fases: la **fase G_1(gap),** a lo largo de la cual la célula se prepara para la síntesis de ADN; la **fase S (fase de síntesis),** en la que tiene lugar la replicación del ADN; y la **fase G_2,** la etapa de preparación para la mitosis (v. fig. 3.8).

- **Fase G_1.** Al concluir la mitosis, las nuevas células hijas entran en la fase G_1 el ciclo celular, que se distingue por la síntesis de las proteínas reguladoras implicadas en la replicación del ADN, el restablecimiento de los nucléolos y el volumen celular normal en la célula hija, y el comienzo de la duplicación de los centríolos.
- **Fase S.** La fase S corresponde a una etapa de síntesis en la que se duplica el material genómico. El complemento de ADN habitual de la célula se duplica de un valor de (2n) a otro de (4n) con anterioridad a la división mitótica.
- **Fase G_2.** Se denomina así al período comprendido entre el final de la síntesis de ADN y el comienzo de la mitosis; a lo largo de este lapso se sintetizan ARN, tubulina y otras proteínas necesarias para la división celular. Asimismo, se registra un aumento de las reservas de trifosfato de adenosina (ATP) y se verifica y se corrige cualquier error presente el ADN de nueva síntesis.

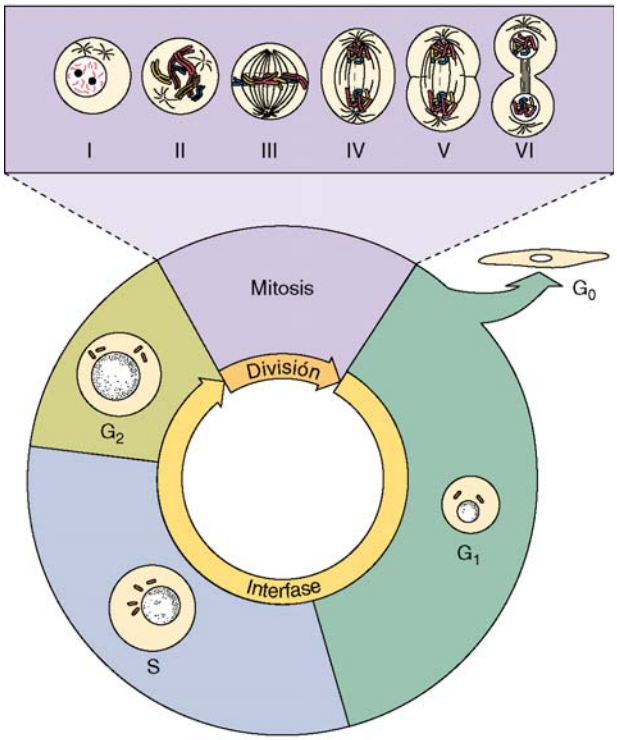


Figura 3.8 El ciclo celular en una célula de división activa. Las células que no se dividen, como las neuronas, salen del ciclo para pasar a la fase G_0 (fase de reposo). Otras células, como los linfocitos, pueden volver al ciclo celular. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 61.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La quimioterapia antitumoral se ha beneficiado de los adelantos logrados en la comprensión del ciclo celular y la mitosis. Algunos fármacos se utilizan en momentos específicos con el objeto de detener la proliferación celular mediante la alteración de ciertas etapas del ciclo celular. La **vincristina** altera el huso mitótico, lo que provoca la detención del ciclo en la fase de mitosis. La administración de **colchicina,** un alcaloide de origen vegetal, persigue este mismo fin; se utiliza en estudios cromosómicos personalizados y en la caracterización del cariotipo. El **metotrexato,** que inhibe la síntesis de las purinas, y el **5-fluorouracilo,** que inhibe la síntesis de pirimidinas, actúan a lo largo de la fase S del ciclo celular, impiden la división celular y forman parte de algunas pautas quimioterápicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MITOSIS

La mitosis es el período del ciclo celular que sucede a la fase G_2 y supone la formación de dos células hijas idénticas, aunque de menor tamaño, a partir de una célula madre. Inicialmente se produce la división del material nuclear o **cariocinesis**, hacia el final de la cual tiene lugar la **citocinesis** o división del citoplasma. Aunque la mitosis constituye un proceso continuo, pueden diferenciarse cinco etapas: **profase, prometafase, metafase, anafase** y **telofase** (fig. 3.9).

- En la primera fase de la mitosis, la **profase,** se observa la condensación paulatina de los cromosomas, la desaparición del nucléolo, el comienzo de la desorganización del núcleo, y la división del **centrosoma** en dos mitades que migran hacia polos opuestos de la célula. Cada una de estas mitades posee un **centríolo** y un **centro organizador de los microtúbulos (COMT).** A medida que los cromosomas (formados por dos **cromátidas hermanas** unidas a nivel del centrómero por moléculas de **cohesina,** una proteína de unión a la cromatina) continúan condensándose, se crea otro COMT, el **cinetocoro,** y se pone en marcha la formación del **aparato del huso mitótico.** El huso dirige la migración de las cromátidas hermanas hacia polos opuestos del núcleo.
- A lo largo de la **prometafase** se produce la desaparición de la envoltura nuclear como consecuencia de la fosforilación de las láminas nucleares. Prosigue la condensación de los cromosomas, que se orientan de manera aleatoria en el citoplasma. Los microtúbulos unidos a los cinetocoros, llamados **microtúbulos del huso mitótico,** y los **microtúbulos polares,** que se disponen entre ambos centrosomas, definen la estructura del huso mitótico. Los primeros mantienen a los cromosomas en una orientación correcta, mientras que estos últimos parecen conservar la distancia entre ambos centrosomas.
- En el transcurso de la **metafase,** los cromosomas, en su máximo grado de condensación, se disponen en el plano ecuatorial **(placa metafásica)** del huso mitótico, de tal modo que las cromátidas hermanas estén orientadas en paralelo al ecuador celular.
- La desaparición de las proteínas de cohesión que unen entre sí a las cromátidas hermanas a nivel del centrómero inaugura la etapa de **anafase,** durante la cual comienzan a separarse las cromátidas hermanas (cromosomas). Se cree que los cromosomas desempeñarían un papel pasivo en la migración hacia polos opuestos de la célula, la cual se debe a la **despolimerización** de los microtúbulos del huso mitótico en asociación con la **dineína.** En la anafase tardía aparece un **surco de división** que indica la preparación de la membrana plasmática de cara a la **citocinesis.**
- En la **telofase** los cromosomas han alcanzado los polos opuestos de la célula y la envoltura nuclear se organiza de nuevo debido a la desfosforilación de las láminas nucleares. Se observa la descondensación de los cromosomas y el despliegue de las **regiones de organización nucleolar** de cinco pares de cromosomas.
  - A pesar de que la **citocinesis** (división del citoplasma en dos mitades para formar dos células hija) se inicia a lo largo de la anafase, llega a término durante la telofase.
  - A medida que el surco de división estrangula el perímetro celular, la célula se asemeja a una mancuerna en la que ambas esferas se encuentran próximas entre sí.
  - Finalmente, los citoplasmas de ambas células hijas aparecen conectados por el **cuerpo medio,** una estructura formada por los microtúbulos polares rodeados de un delgado halo citoplásmico.
  - En cada una de las células hijas, un **anillo contráctil** compuesto por actina y miosina se ocupa del proceso de constricción, que concluye con la despolimerización de los microtúbulos del cuerpo medio.
  - El huso mitótico se despolimeriza tras la separación total de ambas células hijas y finaliza la citocinesis.
  - Las dos células hijas diploides (2n) son idénticas entre sí.

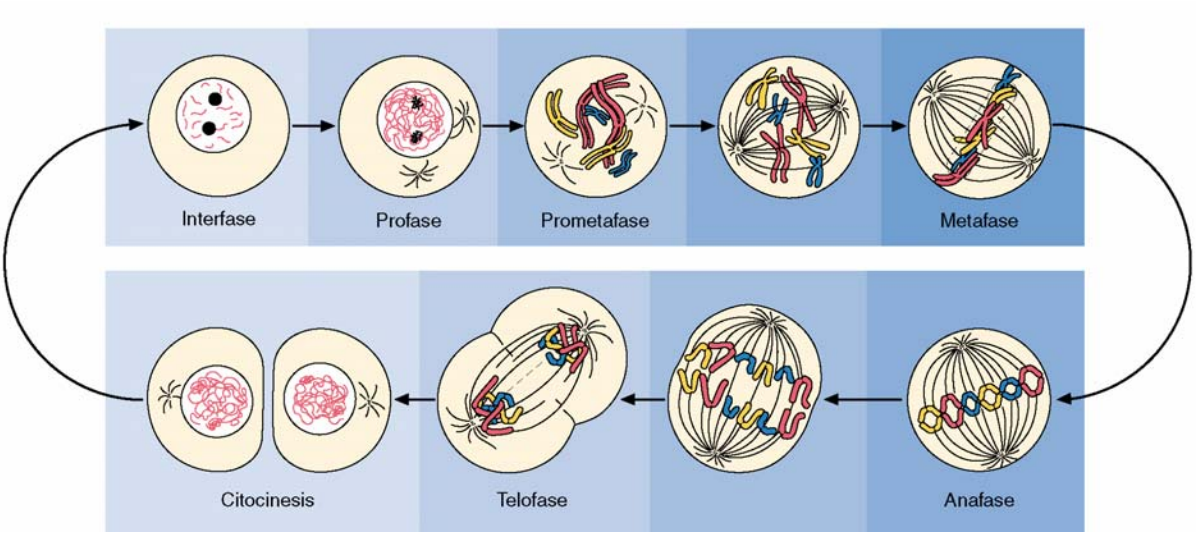


Figura 3.9 Etapas de la mitosis en una célula con una dotación diploide de seis cromosomas. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 64.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El estudio del cariotipo puede revelar la existencia de una aneuploidía (un número anómalo de cromosomas). El síndrome de Down, en el que el afectado porta una copia adicional del cromosoma 21 (trisomía del cromosoma 21), es un ejemplo de este tipo de trastornos. Los sujetos con síndrome de Down presentan manos cortas y anchas, retraso mental, malformaciones cardíacas y muchas otras anomalías congénitas. Una aneuploidía de los cromosomas sexuales es el síndrome de Klinefelter. Esta entidad afecta a los hombres, si bien poseen una copia adicional del cromosoma X (XXY). Presentan un fenotipo masculino, pero no desarrollan los caracteres sexuales secundarios y suelen ser estériles. La existencia de un número de cromosomas menor del normal se define como monosomía, un ejemplo de la cual es el síndrome de Turner (XO). Afecta a mujeres con retraso mental, inmadurez ovárica y mamaria, y tamaño uterino pequeño.

Los **oncogenes** representan formas mutadas de unos genes normales denominados **protooncogenes,** los cuales codifican proteínas que controlan la división celular. Los protooncogenes utilizan cuatro mecanismos de control del crecimiento celular y pueden codificar factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, moléculas de transducción de señales, y factores de transcripción nuclear. La aparición de un oncogén puede deberse a una infección vírica o a errores genéticos aleatorios. Los oncogenes ejercen una influencia dominante sobre los alelos normales y provocan la división y la proliferación celulares descontroladas. Algunos tipos tumorales debidos a la expresión de oncogenes son el **cáncer de vesícula** y la **leucemia mielocítica aguda.** El **linfoma de Burkitt** se relaciona con la translocación de un protooncogén presente habitualmente en el cromosoma 8 al cromosoma 14, lo que provoca su separación del elemento encargado de regularlo. Este linfoma es una enfermedad endémica en algunas regiones africanas, en las que afecta a niños y adultos jóvenes; se manifiesta en el maxilar y la mandíbula. El linfoma de Burkitt es susceptible de tratamiento con quimioterapia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MEIOSIS

La **meiosis** es un tipo especial de división celular en la que una célula diploide (2n) produce cuatro células germinales haploides (1n). En la mujer, una de estas cuatro células haploides es un **óvulo** y las otras tres son cuerpos polares que terminarán por desaparecer. En el hombre, las cuatro células haploides son **espermatozoides.** La meiosis –que consta de dos divisiones sucesivas, la primera división meiótica y la segunda división meiótica– da lugar a una reducción del complemento genético de las células germinales, promueve la recombinación genética a través de la reorganización de los genes, e introduce variabilidad genética.

Primera división meiótica (división reduccional)

El ADN de las células germinales se duplica a **(4n)** en la **fase S,** aunque el número de cromosomas continúa siendo de **(2n)**, con anterioridad al comienzo de la meiosis (fig. 3.10).

- La **profase** I se subdivide en las siguientes etapas:
  - **Leptoteno.** Comienza la condensación de los cromosomas.
  - **Cigoteno.** Los cromosomas homólogos se unen estrechamente entre sí y originan unas estructuras denominadas **complejos sinaptonémicos.**
  - **Paquiteno.** Prosigue la condensación de los cromosomas homólogos; se forman puntos de sobrecruzamiento **(quiasmas)** entre cromátidas no hermanas que permiten el intercambio aleatorio de material genético.
  - **Diploteno.** El grado de condensación de los cromosomas homólogos continúa aumentando; comienzan a separarse los pares de cromosomas homólogos.
  - **Diacinesis.** Cuando los cromosomas alcanzan un grado máximo de condensación, los complejos sinaptonémicos se desorganizan, el nucléolo y la envoltura nuclear desaparecen, y los cromosomas se localizan en el compartimento citoplásmico. Se pone en marcha la formación de un huso integrado por microtúbulos.
- **Metafase I.** Los cromosomas homólogos se disponen de manera aleatoria en el plano ecuatorial, lo que permite la redistribución de los cromosomas maternos y paternos. Los microtúbulos cinetocóricos se unen a los cinetocoros.
- **Anafase I.** Los cromosomas homólogos, que aún constan de dos cromátidas hermanas, migran hacia polos opuestos.
- **Telofase I.** La telofase I de la meiosis es similar a la telofase mitótica. Los cromosomas alcanzan los polos opuestos, los núcleos reaparecen y la célula original se divide en dos células hijas, cada una de las cuales posee una dotación cromosómica **(1n)** (23 cromosomas integrados por 2 cromátidas, por lo que el complemento de ADN es **(2n)** en la citocinesis (v. fig. 3.10). Al final de esta etapa comienza la meiosis II en cada una de las células hijas así formadas.

Segunda división meiótica (división ecuatorial)

La **división ecuatorial** no se precede de una fase S. La segunda división meiótica equivale a una mitosis y se divide en **profase II**, **metafase II**, **anafase II** y **telofase II.** Los cromosomas, que aún se componen de cromátidas hermanas, se disponen sobre el plano ecuatorial y las cromátidas hermanas se separan hacia polos opuestos por acción de los microtúbulos cinetocóricos. Al alcanzar los polos, cada célula hija formada en la primera división meiótica da lugar a dos nuevas células hijas en la citocinesis, de modo que se obtienen cuatro células haploides con un complemento genético exclusivo (fig. 3.11).

Apoptosis

Cuando una célula deja de recibir nutrientes o sufre un traumatismo inesperado, se ve sometida a un proceso de **necrosis,** el cual pone en marcha una respuesta inflamatoria. La mayoría de las células utiliza un proceso genético de autodestrucción conocido como **apoptosis,** la modalidad más conocida de la **muerte celular programada.** En algunas células, ciertas condiciones ambientales, como el hacinamiento, inducen la apoptosis; otras sufren este proceso debido a su edad; y ciertas células, como las transformadas por un virus, lo hacen por acción de determinadas células pertenecientes al sistema inmunitario. La apoptosis provoca diversos cambios morfológicos en la célula: reducción del volumen celular, desorganización de la red citoesquelética, desaparición de la envoltura nuclear y fragmentación de la cromatina nuclear. Posteriormente, los restos celulares se engloban en **vesículas apoptósicas** que serán fagocitadas por los macrófagos. El proceso de apoptosis está regulado por las **caspasas,** unas enzimas proteolíticas que reconocen ciertos residuos de aspartato en las proteínas diana. Cada célula presenta la forma inactiva de estas enzimas, las **procaspasas,** algunas de las cuales son activadas para formar **caspasas iniciadoras,** que inducen una cascada que dará lugar a **procaspasas ejecutoras** y **proteínas diana** en la célula para desencadenar los acontecimientos celulares enumerados anteriormente. Algunas señales extracelulares activan a **receptores apoptósicos** localizados en la membrana celular, los cuales inducen a las caspasas que intervienen en la **vía extrínseca de la apoptosis**. La liberación de citocromo *c* al citoplasma por parte de las mitocondrias pone en marcha la **vía intrínseca**

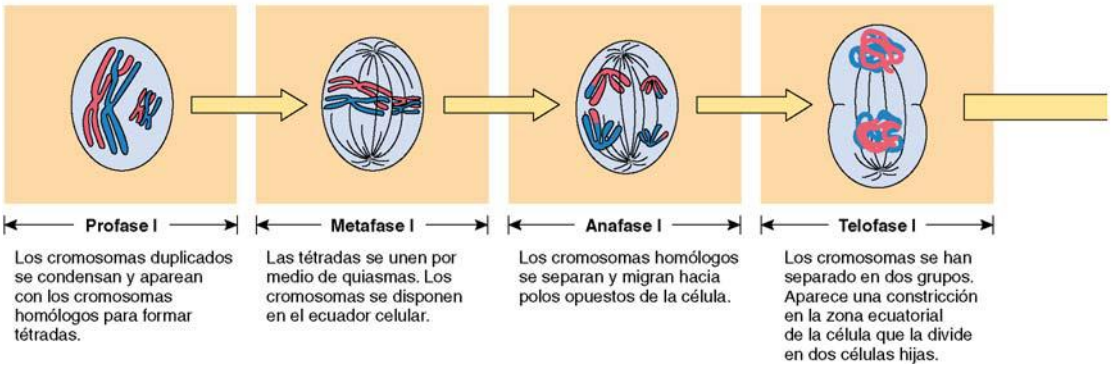

Profase I
Los cromosomas duplicados se condensan y aparean con los cromosomas homólogos para formar tétradas.
Metafase I
Las tétradas se unen por medio de quiasmas. Los cromosomas se disponen en el ecuador celular.
Anafase I
Los cromosomas homólogos se separan y migran hacia polos opuestos de la célula.
Telofase I
Los cromosomas se han separado en dos grupos. Aparece una constricción en la zona ecuatorial de la célula que la divide en dos células hijas.

Figura 3.10 Etapas de la meiosis en una célula con una dotación diploide (2n) de 4 cromosomas. Primera división meiótica. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 66.*)

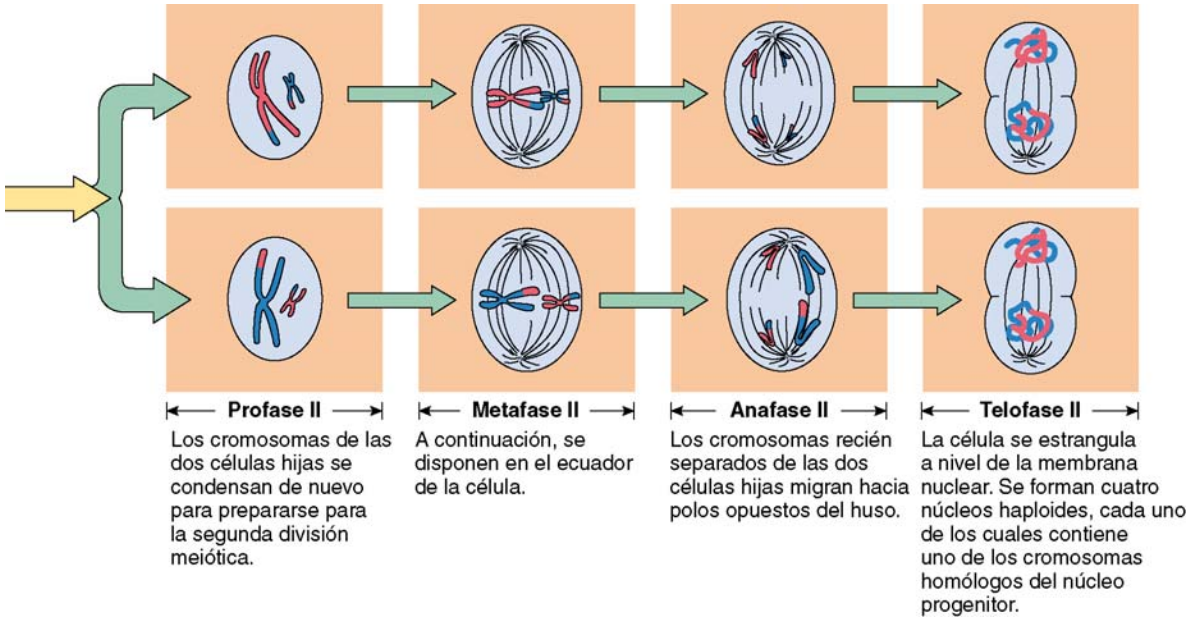

Profase II
Los cromosomas de las dos células hijas se condensan de nuevo para prepararse para la segunda división meiótica.
Metafase II
A continuación, se disponen en el ecuador de la célula.
Anafase II
Los cromosomas recién separados de las dos células hijas migran hacia polos opuestos del huso.
Telofase II
La célula se estrangula a nivel de la membrana nuclear. Se forman cuatro núcleos haploides, cada uno de los cuales contiene uno de los cromosomas homólogos del núcleo progenitor.

Figura 3.11 Segunda división meiótica. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 67.*)

de la apoptosis. Esta molécula se une a la **proteína adaptadora activadora de procaspasas apoptósicas (Apaf1),** que se combina con otras Apaf para crear un **apoptosoma** similar a una rueda, el cual induce una cascada de caspasas que provoca la muerte célula programada. La vía extrínseca es incapaz de inducir la totalidad de la cascada de las caspasas por sí misma, por lo que ha de activar a la vía intrínseca para poner en marcha la cascada completa.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Durante la primera división meiótica, a lo largo de la cual se separan los cromosomas homólogos para migrar hacia polos opuestos (anafase I), puede producirse la **no disyunción** de un par de homólogos, de modo que una célula hija albergaría ambos cromosomas homólogos y, por tanto, 24 cromosomas, mientras que la otra carecería de esa copia y poseería 22 cromosomas. En la fecundación normal, un cigoto presentaría 47 cromosomas (trisomía), mientras que el otro estaría dotado de 45 (monosomía). El síndrome de Down es un ejemplo de una trisomía del cromosoma 21. La no disyunción se produce más a menudo en los cromosomas 8, 9, 13, 18 y 21, y origina trastornos diferentes en cada caso. Esta anomalía es más frecuente en mujeres mayores de 35 años.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

4 MATRIZ EXTRACELULAR

Las células que comparten características estructurales y funcionales se organizan en tejidos que llevan a cabo tareas especializadas. En los mamíferos se distinguen cuatro tejidos, a saber, el tejido epitelial, el tejido conjuntivo, el tejido muscular y el tejido nervioso. Los tejidos no se componen exclusivamente de células, sino que también contienen material inerte, la matriz extracelular (MEC), formada por sustancia fundamental y fibras (fig. 4.1). La célula produce la MEC, que secreta al espacio extracelular. Anteriormente se creía que tan solo prestaba sustento físico, aunque hoy en día se sabe que desempeña muchos otros papeles, como:

TÉRMINOS CLAVE

- **Sustancia fundamental**
- **Colágeno**
- **Síntesis de colágeno**
- **Fibras elásticas**
- **Membrana basal**
- **Lámina basal**
- **Integrinas**

- Influencia en el desarrollo, la migración, la mitosis, la morfología y la función de la célula.
- Migración de las células en su seno.

El líquido que se extravasa de los vasos sanguíneos, conocido como líquido extracelular, transporta nutrientes, oxígeno y moléculas de señalización a las células que integran el organismo y retira productos de desecho, oxígeno y otros productos celulares al torrente circulatorio. Algunas células pueden abandonar los vasos sanguíneos y desplazarse en el seno de la MEC con el fin de eliminar compuestos tóxicos, antígenos, microorganismos, restos de células muertas y otras sustancias no deseadas de dicha matriz.

Sustancia fundamental

La **sustancia fundamental** es un gel compuesto por glucosaminoglucanos (GAG), proteoglucanos y glucoproteínas.

- Los **GAG** son polisacáridos de cadena larga no ramificada y carga negativa formados por la repetición de unidades de disacáridos, el **ácido urónico** (ácido idurónico o ácido glucurónico) y un **aminoazúcar** (*N*-acetilglucosamina o *N*-acetilgalactosamina) (tabla 4.1).
  - La carga negativa atrae iones Na^+, que se unen a moléculas de agua procedentes del líquido extracelular, por lo que los GAG están muy hidratados. Estas macromoléculas suelen asociarse a núcleos proteicos, por lo que presentan un grado elevado de empaquetamiento que no solo les confiere resistencia a la compresión, sino que también las hace deslizantes.
  - Exceptuando al **ácido hialurónico,** un GAG de gran peso molecular formado por más de 10.000 disacáridos, los restantes GAG están sulfatados.
  - Los GAG más frecuentes (queratano sulfato, condroitina-4-sulfato, condroitina-6-sulfato, heparano sulfato, heparina y dermatano sulfato) constan de unos 300 disacáridos, se sintetizan en el aparato de Golgi y establecen enlaces covalentes con un núcleo proteico lineal.
  - La enzima hialuronano sintetasa fabrica el ácido hialurónico en la superficie citoplásmica de la membrana celular, que se transporta al espacio extracelular para incorporarse a la MEC. La molécula de ácido hialurónico puede alcanzar una longitud de 20 µm.
- Los **proteoglucanos** de peso molecular muy alto que se componen de un núcleo proteico al que se unen GAG sulfatados mediante enlaces covalentes (v. fig. 4.1). La molécula de proteoglucano remeda un *cepillo para limpiar botellas,* en el que la porción proteica correspondería al alambre y los GAG representarían las cerdas. El tamaño y la composición de estas macromoléculas son variables:
  - La **decorina** presenta un peso molecular de unos 50 kDa y posee una única molécula de GAG unida a la fracción proteica, mientras que
  - El **agrecano,** integrado por 200 GAG, tiene un peso molecular de 3 millones de Da.
- Los proteoglucanos presentan un volumen importante, ya que todas las moléculas de GAG están hidratadas.
  - Muchos proteoglucanos, como el agrecano, se asocian al ácido hialurónico para dar lugar a unas enormes macromoléculas, alguna de las cuales pueden alcanzar un peso molecular de varios cientos de millones de daltons y poseen un dominio responsable del estado de gel de la sustancia fundamental.
  - Los proteoglucanos desempeñan diversas funciones, como la resistencia a la compresión, la unión a moléculas de señalización, la facilitación del movimiento celular, el bloqueo de la diseminación de infecciones y la colaboración en la síntesis del colágeno. Los proteoglucanos

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

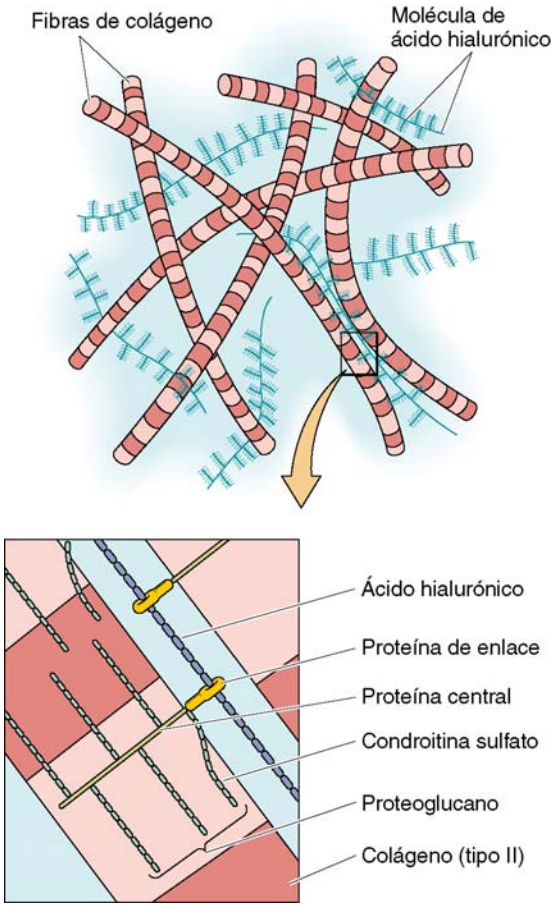


Figura 4.1 Diagrama de la MEC. **A.** Imagen de bajo aumento en la que se muestra el bandeado de las fibras de colágeno y los proteoglucanos unidos a ellas. **B.** GAG unidas al núcleo proteico y las proteínas que los enlazan con las moléculas de ácido hialurónico, lo que da lugar a grandes macromoléculas que pueden presentar un peso molecular de varios cientos de millones de daltons. (Adaptado de *Fawcett DW: Bloom and Fawcett's A Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia, Saunders, 1986.*)

Tabla 4.1 TIPOS DE GLUCOSAMINOGLUCANOS (GAG)

GAG	Masa (Da)	Disacáridos repetidos	Localización en el organismo
Ácido hialurónico	10^7-10^8	Ácido D-glucurónico-β-1,3-*N*-acetil-D-glucosamina	La mayor parte del tejido conjuntivo, líquido sinovial, cartílago, dermis
Queratano sulfato I y II	10.000-30.000	Galactosa-β-1,4-*N*-acetil-D-glucosamina-6-SO_4	Córnea (queratano sulfato I), cartílago (queratano sulfato II)
Heparano sulfato	15.000-20.000	Ácido D-glucurónico-β-1,3-*N*-acetilgalactosamina Ácido L-idurónico 2 o -SO_4-β-1,3-*N*-acetil-D-galactosamina	Vasos sanguíneos, pulmón, lámina basal
Heparina (90%) (10%)	15.000-20.000	Ácido L-idurónico-β-1,4-sulfo-D-glucosamina-6-SO_4 Ácido D-glucurónico-β-1,4-*N*-acetilglucosamina-6-SO_4	Gránulos de mastocitos, hígado, pulmón, piel
Condroitina-4-sulfato	10.000-30.000	Ácido D-glucurónico-β-1,3-*N*-acetilgalactosamina-6-SO_4	Cartílago, hueso, córnea, vasos sanguíneos
Condroitina-6-sulfato	10.000-30.000	Ácido D-glucurónico-β-1,3-*N*-acetilgalactosamina-6-SO_4	Cartílago, gelatina de Wharton, vasos sanguíneos
Dermatano sulfato	10.000-30.000	Ácido L-idurónico-α-1,3-*N*-acetilglucosamina-4-SO_4	Válvulas cardíacas, piel, vaso sanguíneos

Adaptado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 71.*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

asociados a la membrana celular potencian la adhesión de la célula a la MEC y pueden actuar como moléculas receptoras.

- Las **glucoproteínas (glucoproteínas de adhesión celular)** son unas proteínas de gran tamaño que portan residuos de azúcares. Presentan varios dominios de unión específicos para ciertas integrinas y moléculas de la MEC, lo que hace posible la adhesión mutua de las células y los elementos que integran esta matriz. Las glucoproteínas mejor conocidas son:
  - **Fibronectina,** un gran dímero con forma de V y un peso cercano a 440.000 Da que fabrican algunas células del tejido conjuntivo, como los fibroblastos. Posee sitios de unión específicos para un gran número de integrinas, por lo que potencia la adhesión de las células a la MEC. La fibronectina plasmática, una forma soluble de fibronectina presente en el torrente circulatorio, participa en la coagulación, la fagocitosis y la cicatrización.
  - La **laminina,** una glucoproteína de gran tamaño de origen epitelial (950.000 Da) se compone de tres cadenas polipeptídicas. Suele localizarse en la cara epitelial de la lámina basal y presenta sitios de unión para algunos componentes de esta estructura, así como para integrinas.
  - La **entactina (nidógeno)** se une a la laminina y al colágeno de tipo IV; esta glucoproteína potencia la adhesión entre la laminina y la lámina basal.
  - La **tenascina** es una glucoproteína de elevado peso molecular (1.700 kDa) que se compone de seis polipéptidos y remeda una araña con seis patas que salen de una masa central; posee sitios de unión para fibronectina y sindecano, un proteoglucano de membrana. Generalmente aparece en el tejido conjuntivo embrionario, en el que define ciertas rutas para la migración de las células embrionarias.
  - La **osteopontina** se encuentra en el hueso, en el que está implicada en la calcificación, y se une a integrinas de los osteoclastos.
  - La **condronectina** y la **osteonectina** son semejantes a la fibronectina, aunque aparecen en el cartílago y el hueso, respectivamente. Presentan sitios de unión para células de ambos tejidos, así como para moléculas presentes en la MEC de cada uno de estos tejidos.

Fibras

Tradicionalmente, se ha considerado que las **fibras** de la MEC eran las **fibras de colágeno**, las **fibras reticulares** y las **fibras elásticas**, aunque en la actualidad se sabe que las fibras reticulares corresponden, en realidad, a fibras de colágeno de tipo II.

El **colágeno,** que representa alrededor del 25% de las proteínas del organismo, es una molécula inelástica y confiere resistencia a la tensión al tejido conjuntivo no calcificado. Se distinguen, aproximadamente, 25 tipos de colágeno con arreglo a la secuencia aminoacídica, que se asignan a tres tipos en función a la modalidad de polimerización:formador de fibrillas, asociado a fibrillas y formador de redes. Algunos autores han descrito proteínas similares a colágeno.

- **Colágenos formadores de fibrillas** (los más abundantes de los cuales son los tipos I, II, III, V y XI), organizados en moléculas filiformes que se asocian para formar estructuras flexibles similares a un cable cuya resistencia a la tensión supera a la del acero inoxidable. Se denominan, también, **fibras blancas** por su coloración blanca.
- **Colágenos asociados a fibrillas** (tipos IX y XII), localizados sobre las fibrillas de colágeno, que facilitan su interacción con otras fibrillas de colágeno y con elementos de la MEC.
- **Colágenos formadores de redes** (tipos IV y VII), que no presentan una estructura filiforme, sino que crean una malla similar al fieltro que representa el componente principal de la lámina densa de la lámina basal (tipo IV) y las fibrillas de anclaje (tipo VII), las cuales colaboran en la unión de la lámina basal a la lámina reticular del tejido conjuntivo.
- **Proteínas similares a colágeno,** entre las que figuran las de tipo XVII (asociadas a los hemidesmosomas) y las de tipo XVIII (situadas en la lámina basal de los vasos sanguíneos).

ESTRUCTURA DEL COLÁGENO FORMADOR DE FIBRILLAS

En muestras no teñidas, las fibras de colágeno son incoloras y presentan un tamaño muy largo, si bien su diámetro apenas alcanza los 10 µm, en la microscopia óptica. En el microscopio electrónico, se observa un bandeado transversal distintivo a intervalos de 67 nm junto a estrías longitudinales, lo que indica que se componen de fibras más delgadas de un diámetro comprendido entre 10 y 300 nm. Estas finas fibrillas están formadas por tropocolágeno:

- Muchas subunidades de **tropocolágeno** se alinean de extremo a final y unas junto a otras.
- Una molécula de tropocolágeno, de 280 nm de longitud y 1,5 nm de diámetro, se compone de tres **cadenas alfa** enroscadas entre sí (fig. 4.2).
- La cadena alfa contiene unos 1.000 aminoácidos; cada tercer aminoácido de esta secuencia es un residuo de **glicina.**
- Las cadenas alfa presentan un gran número de residuos de **hidroxiprolina,** que mantienen unidas a dichas cadenas; **hidroxilisina,** que une las moléculas de tropocolágeno entre sí, y **prolina,** la cual suele aparecer a continuación de glicina en la secuencia aminoacídica.

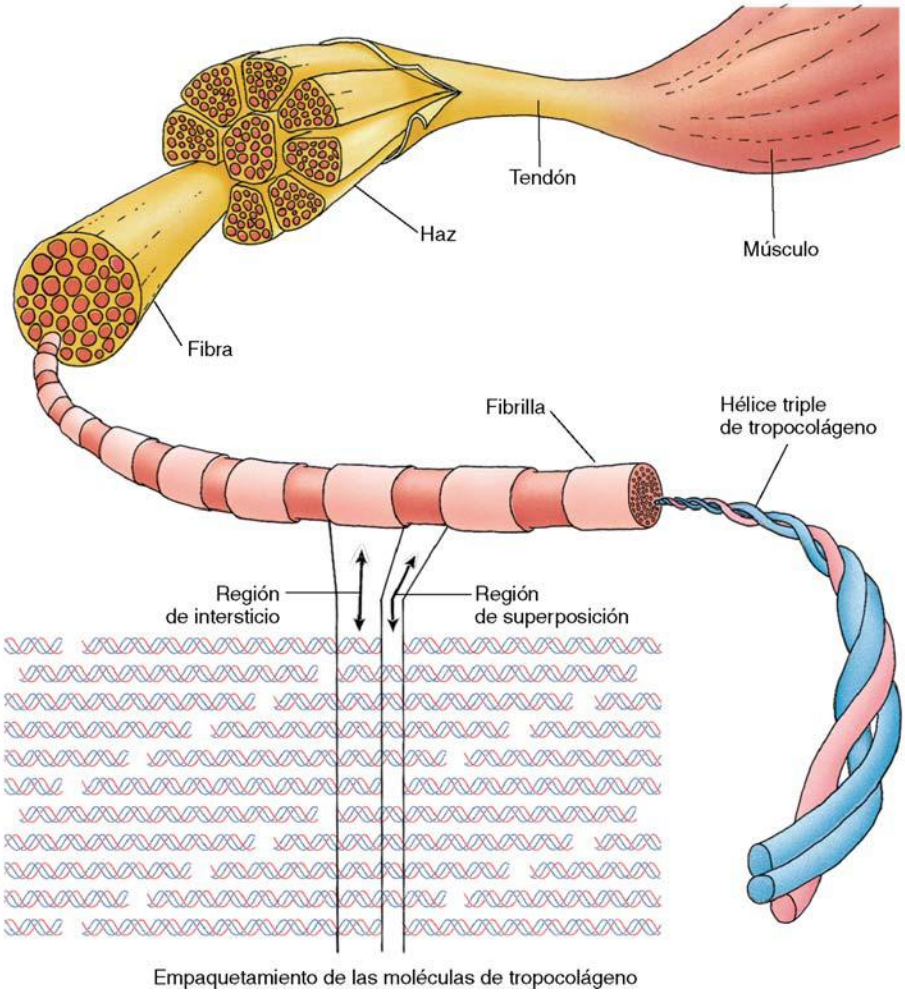


Figura 4.2 Componentes de las fibras de colágeno de tipo I. La organización de las regiones de intersticio y superpuestas de las moléculas cercanas de tropocolágeno origina el típico bandeado de 67 nm en las microfotografías electrónicas. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 74.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **colitis colagenosa** afecta principalmente a mujeres de mediana edad y ancianas que manifiestan una diarrea acuosa con una capa relativamente gruesa de colágeno acelular hasta el epitelio que reviste el intestino grueso. Desde el punto de vista histológico, el epitelio de estas pacientes se encuentra infiltrado por linfocitos y neutrófilos. Se desconoce la etiología de esta entidad, aunque se ha propuesto que podría tener un origen autoinmunitario. El tratamiento habitual de esta enfermedad consiste en la administración de fármacos antidiarreicos o antiinflamatorios, o ambos. Asimismo, la antibioterapia puede dar lugar a una mejoría en caso de sospecha de una infección.

La **hepatitis alcohólica** se acompaña, a menudo, de la acumulación de colágeno a lo largo del fragmento de la vena central correspondiente al lóbulo hepático. De no interrumpirse el consumo excesivo de alcohol, la enfermedad puede avanzar a un estadio más grave, la **esclerosis hialina central,** en la cual la vénula eferente y los sinusoides que la rodean se envuelven de tejido conjuntivo colagenoso, lo que reduce la irrigación y provoca hipertensión. Los sujetos afectados por este trastorno presentan fiebre, dolor en el cuadrante abdominal superior derecho e ictericia; la enfermedad puede provocar insuficiencia hepática y muerte en el 20 al 25% de los casos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Síntesis de colágeno

La **síntesis de colágeno** tiene lugar en el retículo endoplásmico rugoso (RER) en forma de **cadenas de precolágeno,** codificadas por moléculas individuales de ARNm (fig. 4.3).

- Los extremos amino y carboxilo de estos polipéptidos recién sintetizados poseen secuencias adicionales de polipéptidos.
- Además de la escisión de los péptidos señal, en las cisternas del RER se produce la hidroxilación de algunos residuos de prolina y lisina por parte de las enzimas hidroxilasa de peptidil-prolina e hidroxilasa de peptidil-lisina, respectivamente.
- Otras modificaciones post-traducción son la glucosilación selectiva de algunos residuos de lisina.
- Las tres moléculas de precolágeno modificadas se alinean por medio de los propéptidos para adoptar una configuración helicoidal compacta, aunque los propéptidos no se enroscan entre sí.
- El conjunto formado por las tres moléculas de precolágeno recibe el nombre de **procolágeno,** una molécula que se asemeja a una cuerda corta con extremos deshilachados. Las moléculas de procolágeno no se adhieren unas a otras, lo que podría deberse a los propéptidos, sino que salen del RER hacia el aparato de Golgi, donde se asocian a oligosacáridos.
- El procolágeno modificado se empaqueta en vesículas recubiertas de proteína coatómero (COP) I, que abandonan el aparato de Golgi *trans* y se exportan al espacio extracelular por medio de la vía constitutiva.
- Los propéptidos se separaran del procolágeno por acción de las enzimas de membrana **procolágeno peptidasa** a medida que dichas moléculas se liberan al espacio extracelular, como consecuencia de lo cual se forman moléculas de **tropocolágeno** (v. fig. 4.3).
- La ausencia de estos polipéptidos permite el autoensamblaje espontáneo de las moléculas de tropocolágeno para originar colágeno de tipo I. La formación de esta variante depende de la presencia de colágeno de tipo XI, el cual constituye el eje del colágeno de tipo I. Por otra parte, los colágenos de tipos III y V se entremezclan en la matriz de las fibrillas de colágeno de tipo I. La célula encargada de producir las fibras de colágeno determina la alineación de las moléculas de tropocolágeno y la morfología de la fibra de colágeno a sintetizar.
- Los **colágenos formadores de redes** (tipos IV y VII) conservan las propiedades de las moléculas de procolágeno que los integran; no se organizan en fibras de colágeno, sino que forman dímeros que crean una malla similar al fieltro.
- En algunos ganglios linfáticos, el bazo, la médula ósea y el timo, las células reticulares especializadas fabrican **fibras reticulares** (colágeno de tipo III), a las que rodean para aislarlas de su entorno. En casi todas las restantes zonas del organismo, los fibroblastos o las células del músculo liso (en vasos sanguíneos) y las células de Schwann (en nervios periféricos) se encargan de la síntesis de estas moléculas.

FIBRAS ELÁSTICAS

A diferencia de las fibras de colágeno, que no son elásticas, las **fibras elásticas** pueden estirarse hasta el 150% de su longitud en reposo y recuperar su longitud inicial cuando se libera la tensión.

- Las **fibras elásticas,** también llamadas *fibras amarillas* por su color en muestras frescas, se localizan en elementos de tejido conjuntivo no calcificado (sintetizados por los fibroblastos), los vasos sanguíneos (fabricados por células de músculo liso) y cartílago elástico (sintetizados por condrocitos).
- Estas fibras pueden ser filamentos muy delgados o bien organizarse en haces más gruesos. Rara vez se observan en cortes desecados teñidos con hematoxilina-eosina (H-E), pero pueden visualizarse por medio de colorantes especiales. Las fibras elásticas constan de un núcleo amorfo de elastina rodeado de microfibrillas (fig. 4.4).
  - La **elastina** es una proteína rica en glicina (72 kDa) en la que también abundan los residuos de alanina, lisina, prolina y valina, con la notable ausencia de hidroxilisina.
  - Cuatro moléculas de lisina pertenecientes a cadenas distintas de esta molécula establecen enlaces covalentes muy deformables, llamados **enlaces cruzados de desmosina.** Estos enlaces cruzados confieren gran elasticidad a las fibras de elastina.
  - Las **microfibrillas** que rodean al núcleo de desmina están formadas por **fibrilina,** una glucoproteína de 350 kDa.
  - En la síntesis de las fibras elásticas, la célula produce en primer lugar las microfibrillas y posteriormente se deposita el componente de elastina amorfa en la región delimitada por aquellas.

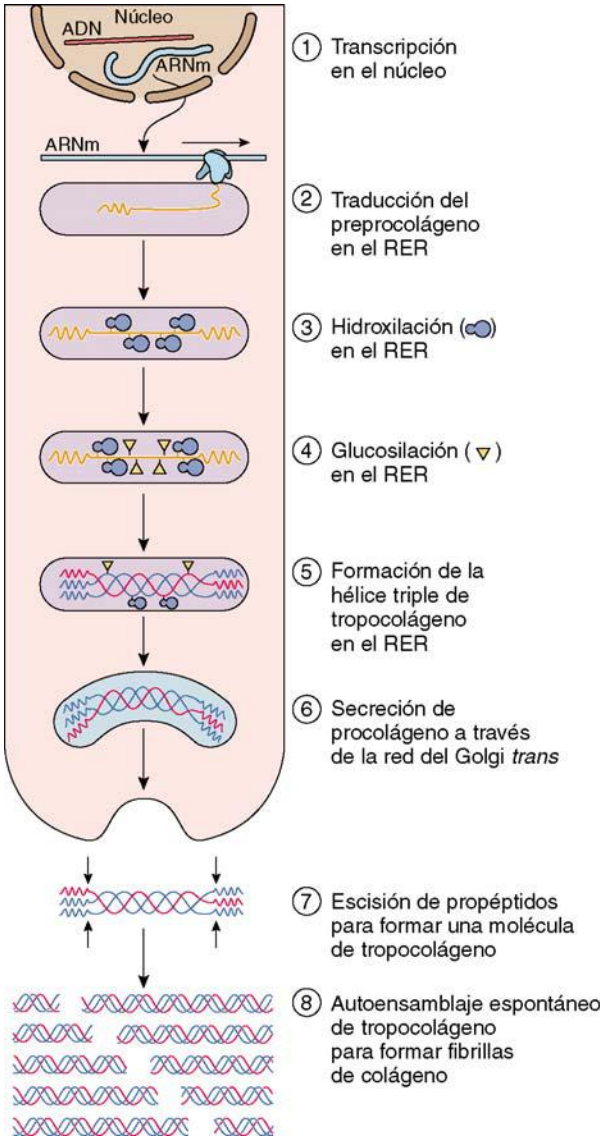

ADN
Núcleo
ARNm
ARNm
1 Transcripción en el núcleo
2 Traducción del preprocolágeno en el RER
3 Hidroxilación ( ) en el RER
4 Glucosilación (▽) en el RER
5 Formación de la hélice triple de tropocolágeno en el RER
6 Secreción de procolágeno a través de la red del Golgi *trans*
7 Escisión de propéptidos para formar una molécula de tropocolágeno
8 Autoensamblaje espontáneo de tropocolágeno para formar fibrillas de colágeno

Figura 4.3 Síntesis y ensamblaje de las moléculas de colágeno de tipo I. Los tipos III, V y XI no se incluyen en esta representación. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 77.*)

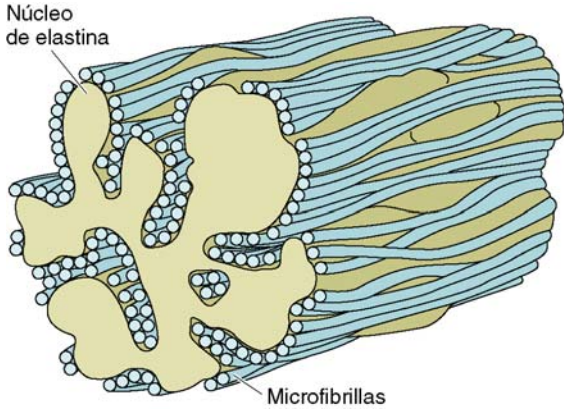


Figura 4.4 Fibra elástica. El núcleo amorfo de elastina se rodea de microfibrillas. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 80.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **elastosis solar** es un trastorno cutáneo debido a la exposición excesiva al sol y a rayos ultravioletas en cabinas de bronceado. La piel dañada por el sol aparece más arrugada de lo normal, parece descolgarse y tiene un aspecto y tacto similar al cuero. Esta entidad es consecuencia de los daños ocasionados a la dermis, la cual presenta un menor contenido en colágeno y un mayor contenido en fibras elásticas. Es posible que las fibras elásticas pierdan un cierto grado de elasticidad a raíz de la desorganización de las fibrillas que las integran. La enfermedad puede evolucionar hacia una neoplasia maligna.

El **escorbuto** es una enfermedad que aparece como consecuencia de la carencia de vitamina C, una molécula necesaria para la hidroxilación de los residuos de prolina en el preprocolágeno. La escasez de hidroxiprolina dificulta la organización normal de las moléculas de tropocolágeno; los tejidos con un recambio intenso de colágeno provocan la descimentación de los dientes y el sangrado gingival. La entidad se corrige mediante el consumo de alimentos ricos en vitamina C.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Membrana basal

En el microscopio óptico, una delgada capa acelular, denominada **membrana basal,** separa el tejido conjuntivo del epitelio. En las microfotografías electrónicas se distinguen dos componentes en la membrana basal:

- Lámina basal, sintetizada por células epiteliales y de escaso espesor.
- Lámina reticular, procedente del tejido conjuntivo y de mayor grosor (fig. 4.5).

La **lámina basal** se compone de dos capas en las microfotografías electrónicas:

- Una región transparente de 50 nm de grosor, conocida como la **lámina lúcida,** en contacto con las membranas de las células basales del epitelio.
- Una malla densa, denominada **lámina densa,** que ocupa la región comprendida entre la lámina lúcida y la lámina reticular.

Algunos investigadores han señalado, no obstante, que la lámina lúcida podría representar un artefacto generado por el proceso de fijación de la muestra, de modo que la lámina basal se compondría únicamente de la lámina densa. Además de separar el epitelio del tejido conjuntivo, las láminas basales, denominadas **láminas externas,** pueden rodear a las células de Schwann, las células de la musculatura lisa y esquelética, y los adipocitos. El glomérulo renal posee una lámina densa engrosada.

LÁMINA BASAL Y LÁMINA RETICULAR

La lámina lúcida (exista o no como entidad morfológica independiente) de la **lámina basal** (v. fig. 4.5) alberga las porciones extracelulares de las proteínas integrales de membrana **integrina** y **distroglucano,** las cuales son receptoras de lamininas. Por otra parte, dos glucoproteínas estructurales, **laminina** y **entactina,** configuran una fina capa en la superficie de la lámina densa, la malla de aspecto compacto, de la lámina basal, cuyo componente principal es el **colágeno de tipo IV** (v. fig. 4.5). Las superficies de la lámina lúcida y la lámina reticular aparecen recubiertas de un proteoglucano rico en **heparano sulfato**, el **perlecano.** Por otra parte, la fibronectina abunda en la cara de la lámina densa que está en contacto con la lámina reticular.

La laminina se une a integrinas y distroglucanos de las células epiteliales y al heparano sulfato y el colágeno de tipo IV de la lámina densa, de modo que el epitelio se ancla fijamente a la lámina basal. La lámina densa se adhiere firmemente a la lámina reticular subyacente a través de moléculas de fibronectina, colágeno de tipo VII (fibras de anclaje) y microfibrillas (fibrilina), lo que no solamente refuerza la unión del epitelio a la lámina basal, sino también a la lámina reticular.

Entre las funciones de la lámina basal figuran:

- Refuerzo de la adhesión epitelial
- Filtro molecular debido a la presencia de fibras de colágeno de tipo IV y la carga negativa de las moléculas de heparano sulfato
- Potenciación de la actividad mitótica de las células
- Unión a moléculas de señalización
- Colaboración en la reorganización de proteínas integrales de la membrana celular
- Asistencia en la reepitelización de heridas y la regeneración de las uniones neuromusculares

Los fibroblastos se encargan de sintetizar la **lámina reticular** (v. fig. 4.5), integrada por fibras de colágeno de tipos I y III. El grosor de esta capa es variable y depende de las fuerzas abrasivas que actúen sobre el epitelio que lo recubre; se extiende hasta el epitelio en las palmas de las manos y las plantas de los pies y muestra un espesor reducido bajo el epitelio del parénquima pulmonar. Las fibras de colágeno de la lámina reticular proceden de las moléculas de colágeno del tejido conjuntivo y se continúan con ellas para asegurar este tejido a la lámina reticular además de la lámina basal a la lámina reticular, de tal manera que se mantenga una asociación estrecha entre el epitelio y el tejido conjuntivo.

Integrinas y distroglucanos

Las integrinas son proteínas de membrana cuyo grupo extracelular se une a ciertos ligandos presentes en la MEC en presencia de cationes divalentes y cuyos extremos carboxilo intracelulares se asocian a las **talinas** y **α-actininas** citoesqueléticas. Las integrinas pueden transducir señales extracelulares para desencadenar acontecimientos intracelulares vinculados con la división celular, la expresión génica o ambas.

Los **distroglucanos** son proteínas transmembrana formadas por heterodímeros cuyo dominio extracelular se une a un sitio determinado de la laminina, mientras que el dominio intracelular lo hace a la **distrofina,** una proteína de unión a actina que se asocia al citoesqueleto.

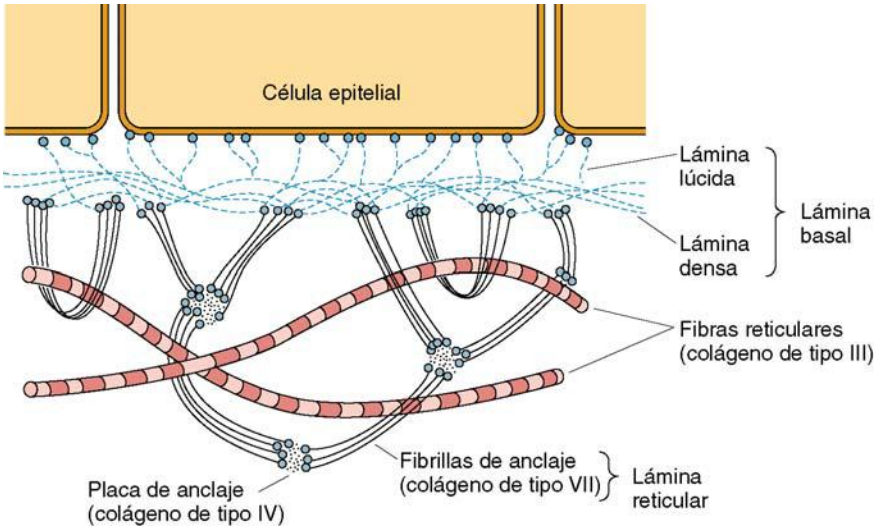


Figura 4.5 La membrana basal consta de dos elementos, la lámina basal y la lámina reticular. (Adaptado de *Fawcett DW: Bloom and Fawcett's a Textbook of Histology, 12th ed. New York, Chapman & Hall, 1994.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El **síndrome de Goodpasture** es un trastorno autoinmunitario que afecta a los riñones y los pulmones. La enfermedad limitada a los primeros recibe el nombre de **glomerulonefritis por anticuerpos frente a la membrana basal de los glomérulos.** En ambos casos, el organismo desarrolla una respuesta inmunitaria frente al colágeno de tipo IV de la lámina basal. El síndrome de Goodpasture suele debutar con posterioridad a una infección respiratoria y la afectación pulmonar suele relacionarse con el tabaquismo. Los afectados suelen ser hombres jóvenes, aunque la enfermedad se manifiesta en sujetos de ambos sexos y cualquier grupo etario. Este trastorno puede evolucionar con gran rapidez hacia insuficiencia renal que requiere un trasplante renal. En las etapas iniciales de la enfermedad, el tratamiento engloba corticoesteroides, compuestos citotóxicos y plasmaféresis. A menudo, este síndrome tiene consecuencias mortales y la tasa de supervivencia tan solo alcanza el 50% a los 2 años del comienzo de la enfermedad incluso cuando se instaura un tratamiento agresivo.

El **síndrome de Alport (nefritis hereditaria)** es una enfermedad genética producida por una mutación en el gen *COL4A5* que codifica el colágeno de tipo IV; los sujetos afectados no pueden fabricar una lámina basal normal. La lámina basal glomerular de estos pacientes presenta un grosor excesivo y parece dividirse en dos capas interconectadas como si estuviera formada por ampollas. La prevalencia y la gravedad de esta entidad son mayores en el hombre, aunque afecta a ambos sexos. La enfermedad evoluciona hacia insuficiencia renal terminal hacia la quinta década de vida en casi todos los hombres y alrededor del 20% de las mujeres. Por otra parte, al menos el 50% de los pacientes de ambos sexos presenta hipoacusia progresiva y lesiones en el cristalino.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El tratamiento de algunos casos de artrosis consiste en inyecciones repetidas de ácido hialurónico, un componente del líquido sinovial, directamente en la articulación con el fin de lubricarla y aliviar la sintomatología durante un período prolongado.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

5 EPITELIO Y GLÁNDULAS

El cuerpo humano se compone de más de 200 tipos diferentes de células, que se organizan en cuatro tipos básicos de tejido: epitelio, tejido conjuntivo, músculo y tejido nervioso. Los tejidos se combinan para formar unas unidades funcionales denominadas *órganos*, que se agrupan en sistemas orgánicos.

TÉRMINOS CLAVE

- **Epitelio**
- **Epitelio simple**
- **Epitelio estratificado**
- **Microvellosidades**
- **Complejo de unión**
- **Glándulas exocrinas unicelulares**
- **Glándulas exocrinas multicelulares**
- **Glándulas endocrinas**

Tejido epitelial

El tejido epitelial aparece en forma de láminas de células contiguas, que recubren o revisten la superficie corporal, o bien en forma de glándulas, estructuras secretoras derivadas de células epiteliales. La mayor parte de los epitelios proviene del ectodermo y el endodermo, aunque algunos proceden del mesodermo.

- El **ectodermo** origina la epidermis de la piel, el revestimiento de las cavidades bucal y nasal, la córnea, las glándulas sudoríparas y sebáceas y las glándulas mamarias.
- El **endodermo** da lugar al revestimiento de los aparatos digestivo y respiratorio, así como a las glándulas del primero.
- Del **mesodermo** proceden los túbulos uriníferos del riñón, el revestimiento de los aparatos reproductor y circulatorio, y el revestimiento de las cavidades corporales.

El epitelio, un tejido avascular que se dispone en láminas, recibe nutrientes de la irrigación vascular del tejido conjuntivo adyacente. Está formado por células de empaquetamiento muy compacto, unidas por complejos de unión, entre las que apenas queda espacio extracelular y cimentadas por un reducido volumen de matriz extracelular. La lámina basal, de origen epitelial, separa ambos tejidos. El epitelio interviene en las siguientes funciones:

- **Protección** de los tejidos que recubre o reviste,
- **Transporte transcelular** de moléculas a través de las distintas capas que lo integran,
- **Secreción** de diversas moléculas por parte de las glándulas,
- **Absorción** (p. ej., tubo digestivo y túbulos renales),
- Control del movimiento de iones y moléculas mediante permeabilidad selectiva, y
- **Detección de sensaciones** (p. ej., gusto, vista, oído).

CLASIFICACIÓN DE LAS MEMBRANAS EPITELIALES

La clasificación del tejido epitelial se basa en el número de capas celulares dispuestas entre la lámina basal y la superficie libre y en la morfología celular. El **epitelio simple** se compone de una monocapa de células epiteliales, mientras que el **epitelio estratificado** consta de dos o más capas. Las células epiteliales adosadas a la superficie libre pueden presentar una morfología escamosa (aplanada), cúbica o cilíndrica, lo que conforma distintos tipos de epitelio (fig. 5.1 y tabla 5.1). Existen otros dos tipos de tejido epitelial: el epitelio cilíndrico seudoestratificado y el epitelio de transición.

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

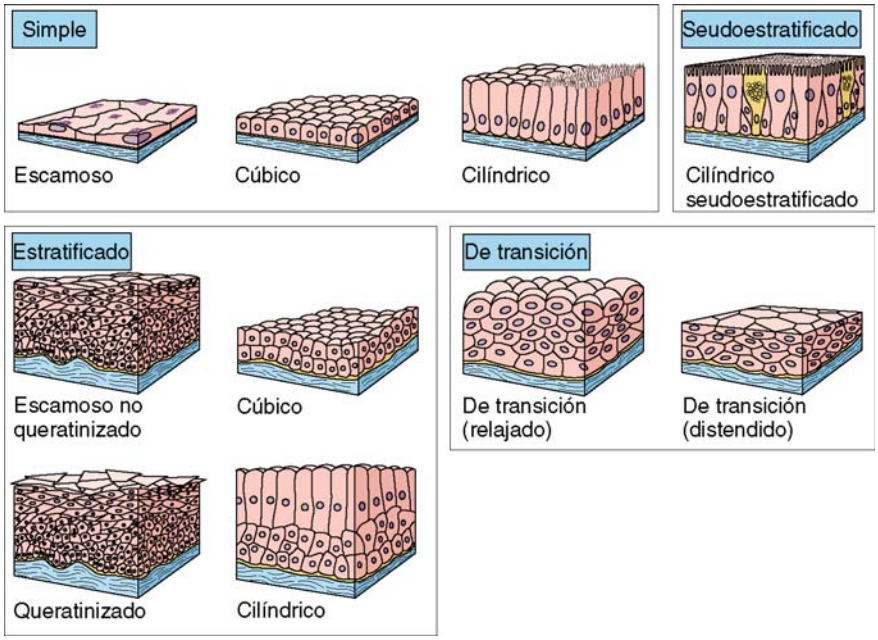


Figura 5.1 Tipos de epitelio. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 87.*)

Tabla 5.1 CLASIFICACIÓN DE LOS EPITELIOS

Tipo	Morfología de las células de superficie	Ejemplos	Funciones
Simple			
Escamoso simple	Aplanada	*Revestimiento:* alvéolos, asa de Henle, capa parietal de la cápsula de Bowman, oído interno y medio, vasos sanguíneos y linfáticos, cavidades pleural y peritoneal	Membrana limitante, transporte de líquidos, intercambio gaseoso, lubricación, reducción de fricción (ayuda al movimiento de vísceras), membrana de revestimiento
Cúbico simple	Cúbica	Conductos de muchas glándulas, cubre el ovario, forma los túmulos renales	Secreción, absorción, protección
Cilíndrico simple	Cilíndrica	*Revestimiento:* oviductos, conductillos eferentes de testículos, útero, bronquíolos, gran parte del tubo digestivo, vesícula biliar y conductos grandes de algunas glándulas	Transporte, absorción, secreción, protección
Seudoestratificado	Todas las células descansan en la lámina basal, pero sin alcanzar la superficie epitelial; las células de superficie son cilíndricas	*Revestimiento:* la mayor parte de la tráquea, bronquíolos primarios, epidídimo y conducto deferente, trompa auditiva, parte de la cavidad timpánica, cavidad nasal, saco lacrimal, uretra masculina, conductos excretores grandes	Secreción, absorción, lubricación, protección, transporte
Estratificado			
Escamoso estratificado (no queratinizado)	Aplanada (con núcleos)	*Revestimiento:* cavidad bucal, epiglotis, esófago, pliegues vocales, vagina	Protección, secreción
Escamoso estratificado (queratinizado)	Aplanada (sin núcleos)	Epidermis de la piel	Protección
Cúbico estratificado	Cúbica	*Revestimiento:* conductos de glándulas sudoríparas	Absorción, secreción
Cilíndrico estratificado	Cilíndrico	Conjuntiva ocular, algunos conductos excretores grandes, porciones de la uretra masculina	Secreción, absorción, protección
De transición	Cupular (relajado), aplanada (distendido)	*Revestimiento:* vías urinarias desde los cálices renales hasta la uretra	Protección, distensibilidad

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 86.*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

POLARIDAD Y ESPECIALIZACIONES DE LA SUPERFICIE CELULAR

Por lo general, las células epiteliales presentan regiones específicas –**dominios**– que les confieren una polaridad definida. Estos dominios aparecen en la región apical o basolateral de la célula. Las uniones herméticas, estructuras especializadas de membrana, rodean a la región apical de la célula, separan ambos dominios y le confieren polaridad. En cada dominio existen modificaciones especiales.

Dominio apical

En el dominio apical, la región de la célula epitelial en contacto con la superficie libre, abundan los canales iónicos, las proteínas transportadoras, la bomba de H^+-ATPasa, las acuaporinas, las glucoproteínas y las enzimas hidrolíticas. Además, a través de esta región se secretan diversos compuestos hacia el espacio extracelular. Algunas modificaciones del dominio apical, como las microvellosidades y el glucocáliz asociado, los cilios, los estereocilios y los flagelos, participan en un gran número de funciones celulares.

- Las **microvellosidades** (fig. 5.2) son proyecciones digitiformes limitadas por membrana de 1 a 2 µm de longitud que se localizan en las regiones apicales de las células que integran los epitelios cúbico simple y cilíndrico simple. En el microscopio óptico, corresponden a los extremos estriados y en cepillo de estos tejidos; cuando presentan empaquetamiento compacto, pueden incrementar el área superficial de la célula hasta 20 veces.
  - El eje de cada microvellosidad consta de 20 a 30 filamentos de actina unidos entre sí por **villina** y **fimbrina;** los filamentos localizados en la periferia del haz se adhieren a la membrana plasmática por medio de las proteínas **calmodulina** y **miosina I.**
  - Los extremos positivos de los filamentos de actina se extienden hasta la punta de la microvellosidad, que aparece incluida en una sustancia amorfa.
  - Los extremos citoplásmicos del haz de actina se unen a la red terminal y están formados por filamentos intermedios, espectrina, actina y otros elementos citoesqueléticos.
  - La cara extracelular de la membrana de las microvellosidades se recubre de un glucocáliz cuya composición depende de la localización y la función de la célula.
  - Las microvellosidades rígidas, inmóviles y de gran longitud, exclusivas del epidídimo y las células pilosas sensoriales de la cóclea (oído interno) reciben en nombre de **estereocilios.** Estas estructuras incrementan el área de superficie con el fin de facilitar la absorción en el epidídimo, mientras que en el oído colaboran con las células pilosas en la producción de señales.
- Los **cilios** (fig. 5.3) son estructuras digitiformes largas (con una longitud comprendida entre 7 y 10 µm y un diámetro de 0,2 µm) que se proyectan desde el dominio apical de la célula. Se trata de unas estructuras muy conservadas que están presentes en los organismos unicelulares, las plantas y todos los animales. Los cilios son estructuras contráctiles que posibilitan el desplazamiento de los organismos unicelulares en el agua; en los organismos superiores, en los que algunas capas epiteliales, como el revestimiento de las vías respiratorias, pueden poseer 2.000 millones de cilios/cm^2, actúan de manera coordinada para impulsar líquido a lo largo de capas de células epiteliales.
  - El eje central de los cilios, llamado **axonema,** es una estructura longitudinal muy organizada integrada por nueve **dobletes** que rodean a dos microtúbulos **solitarios**, dineína y proteínas elásticas asociadas.
  - Cada doblete se compone de un microtúbulo completo **(subunidad A),** formado por 13 protofilamentos, y un microtúbulo incompleto **(subunidad B),** el cual posee 10 protofilamentos completos y comparte tres protofilamentos con el microfilamento completo.
  - La subunidad A de cada doblete presenta **brazos de dineína** que se disponen a lo largo de la misma a intervalos de 24 nm, de manera similar a las patas de un miriápodo (ciempiés). Los extremos libres de estos brazos portan sitios de unión dependientes de trifosfato de adenosina (ATP) para la subunidad B.
  - La disposición de las proteínas elásticas asociadas al axonema es la siguiente: los dos microtúbulos solitarios se rodean de una **vaina central,** hacia la que se proyecta una **proyección radial** procedente de cada subunidad A.
  - Asimismo, la subunidad A de un doblete se conecta con la subunidad B de los dobletes adyacentes mediante un **puente de nexina.**
  - La estructura tridimensional de la vaina central corresponde a un cilindro que rodea a los microtúbulos solitarios; cada puente de nexina y cada brazo radial constituyen un cuadrilátero de material elástico.

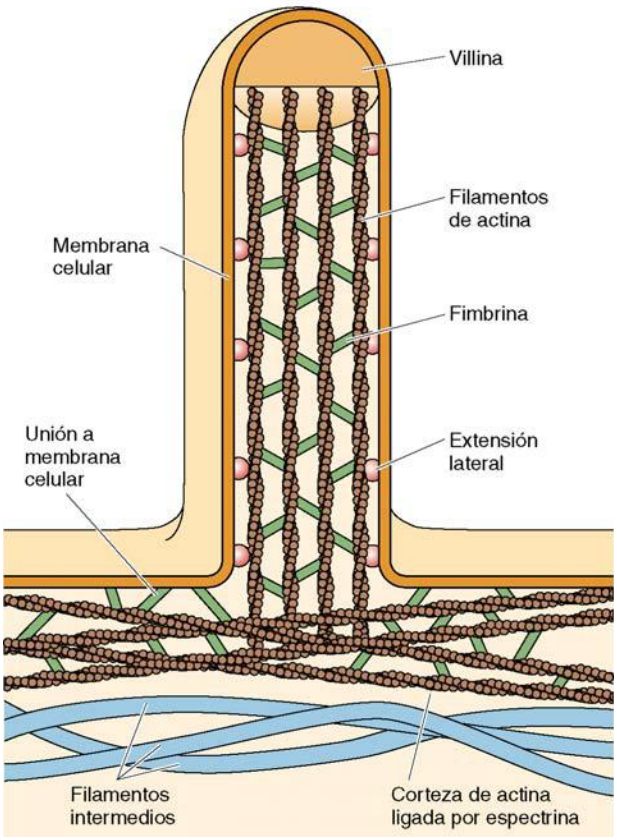


Figura 5.2 Estructura de una microvellosidad. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 94.*)

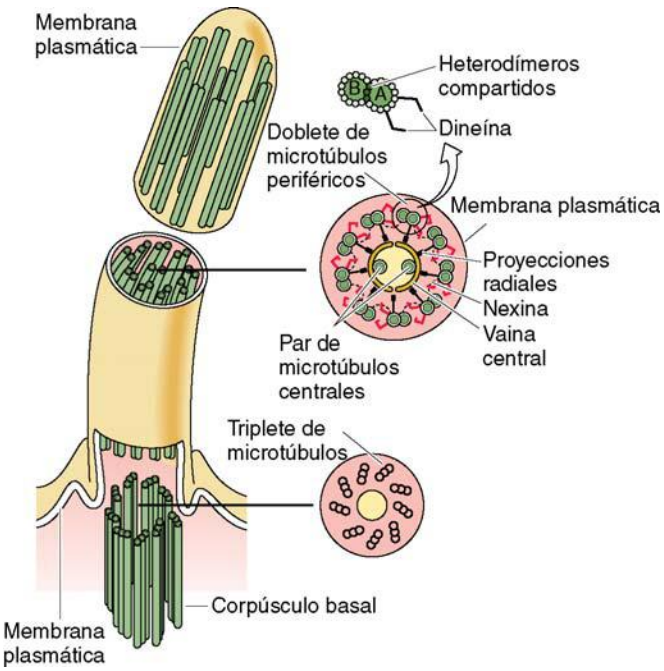


Figura 5.3 Estructura de un cilio y su corpúsculo basal. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 95.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Movimiento ciliar, cuerpo basal y flagelos

Los brazos de dineína se unen y separan de la subunidad B del doblete adyacente ascendiendo hacia el extremo del cilio durante su movimiento. La nexina y las proyecciones radiales tienden a limitar la acción de ascenso, por lo que el cilio ha de doblarse.

- Las proteínas elásticas se distienden como consecuencia del doblamiento del cilio (dependiente de ATP); sin embargo, cuando se interrumpe el movimiento ascendente de los brazos de dineína, las proteínas elásticas recuperan su longitud normal y el cilio adopta de nuevo su posición erguida (en un proceso que no requiere ATP).
- La rápida alternancia de ambos procesos permite el desplazamiento de compuestos sobre la superficie del epitelio.

La estructura descrita se interrumpe en la base del cilio, en la que el axonema se une al **cuerpo basal** (fig. 5.4), una estructura formada por nueve **tripletes de microtúbulos** (subunidades A, B y C) que carece de microtúbulos solitarios en su porción central. El cuerpo basal es similar a un centríolo y se ensambla a partir de los **organizadores de los procentríolos.**

- Las **subunidades A y B** del cilio se continúan con las subunidades A y B del cuerpo basal.
- La **subunidad C** del cuerpo basal no forma parte de la estructura del cilio.

Algunas células, como los fibroblastos, las neuronas y ciertas células epiteliales, como las de los túbulos renales, pueden presentar un cilio inmóvil solitario cuyo axonema está exento de brazos de dineína. Este tipo de cilio recibe el nombre de **cilio primario** y podría actuar como órgano sensorial o receptor de señales.

Los **flagelos,** restringidos a los espermatozoides en el ser humano, son cilios modificados dotados de un axonema y un complejo robusto de proteínas elásticas que impulsan a estas células en el seno del aparato reproductor femenino. Los flagelos se abordan en el capítulo 21.

Dominio basolateral

El dominio basolateral de las células epiteliales engloba sus membranas lateral y basal. Presenta un gran número de complejos de unión, receptores de señales, canales iónicos y ATPasas de Na^+/K^+; esta región participa, además, en la secreción constitutiva.

Especializaciones de la membrana lateral

Las **barras terminales,** que pueden visualizarse en la microscopia óptica, son áreas de posible unión de las células epiteliales; se sabe que forman una estructura continua alrededor de la célula. Las barras terminales ocupan regiones restringidas cercanas al ápice de la célula. Las imágenes de microscopia electrónica ponen de relieve que las barras terminales corresponden a **complejos de unión** que potencian la adhesión de células contiguas (fig. 5.5). La barra terminal se compone de tres tipos de uniones celulares: la **zónula oclusiva,** que ocupa la posición más apical, inmediatamente por debajo de la cual aparece la **zónula adherente,** dos zonas de contacto continuas en forma de cinturón que rodean el perímetro de la célula, y las **máculas adherentes (desmosomas),** que corresponden a uniones puntuales, no continuas, que jalonan la superficie celular. La célula posee otras uniones celulares que no se localizan en las barras terminales, por lo que no pertenecen al complejo de unión. Entre ellas figuran las **uniones gap,** los **desmosomas,** los **hemidesmosomas** y las **adhesiones de matriz celular ligadas por actina.** Las uniones existentes entre células epiteliales pueden dividirse en tres grandes grupos con arreglo a la función que desempeñan:

- **Uniones oclusivas (zónulas oclusivas),** que actúan como barrera impermeable o con permeabilidad selectiva que impide el paso de compuestos a través de la membrana de dos células epiteliales adyacentes (vía paracelular).
- **Uniones de anclaje (zónulas adherentes, máculas adherentes, hemidesmosomas, adhesiones de matriz celular ligadas por actina),** a través de las cuales las células epiteliales se unen entre sí, a la membrana basal o ambas.
- **Uniones comunicantes (uniones gap)**, que permiten el movimiento transcitoplásmico de iones y moléculas pequeñas, acoplando su carga y su metabolismo.

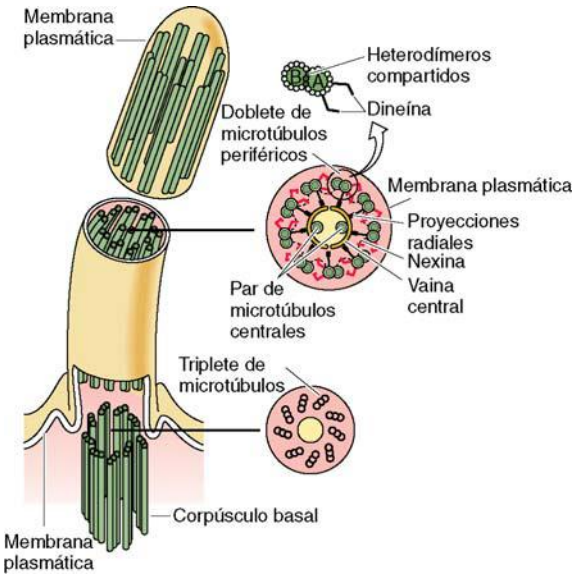


Figura 5.4 Estructura de un cilio y su corpúsculo basal. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 95.*)

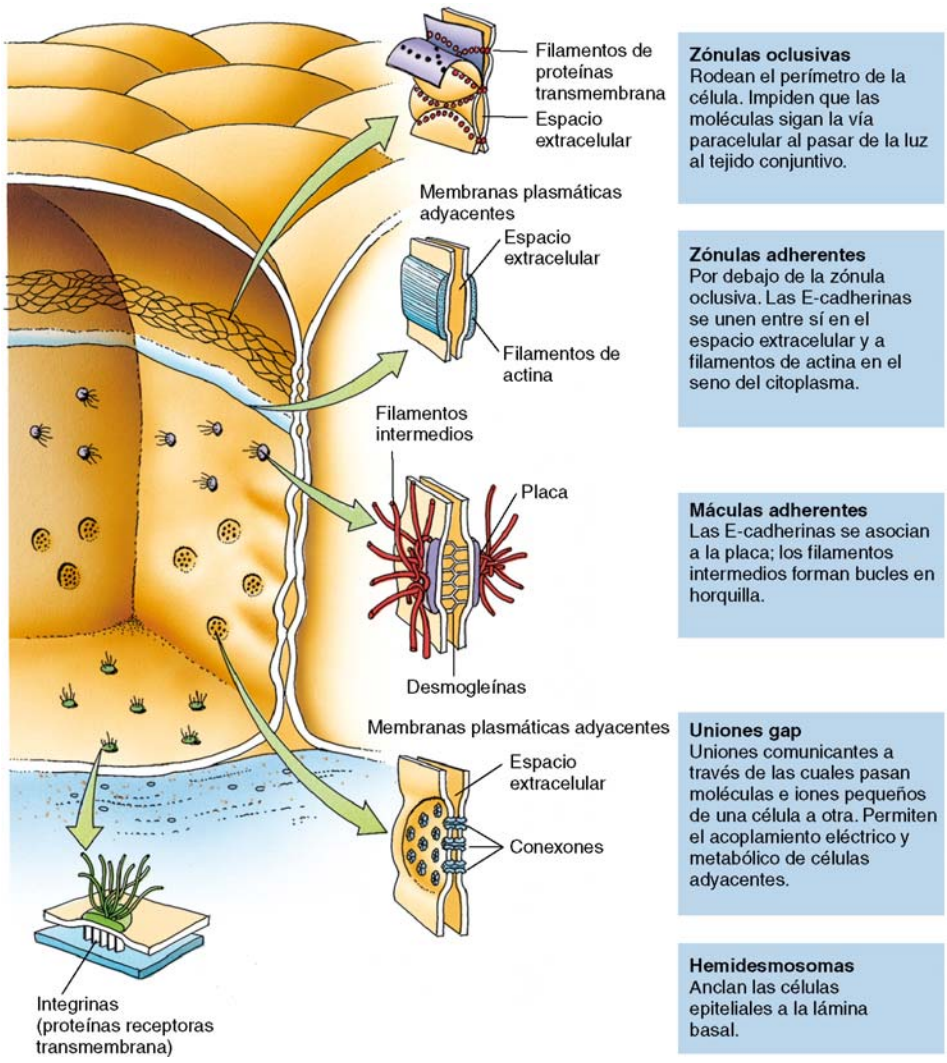

Filamentos de proteínas transmembrana
Espacio extracelular
Zónulas oclusivas
Rodean el perímetro de la célula. Impiden que las moléculas sigan la vía paracelular al pasar de la luz al tejido conjuntivo.
Membranas plasmáticas adyacentes
Espacio extracelular
Filamentos de actina
Zónulas adherentes
Por debajo de la zónula oclusiva. Las E-cadherinas se unen entre sí en el espacio extracelular y a filamentos de actina en el seno del citoplasma.
Filamentos intermedios
Placa
Desmogleínas
Máculas adherentes
Las E-cadherinas se asocian a la placa; los filamentos intermedios forman bucles en horquilla.
Membranas plasmáticas adyacentes
Espacio extracelular
Conexones
Uniones gap
Uniones comunicantes a través de las cuales pasan moléculas e iones pequeños de una célula a otra. Permiten el acoplamiento eléctrico y metabólico de células adyacentes.
Integrinas (proteínas receptoras transmembrana)
Hemidesmosomas
Anclan las células epiteliales a la lámina basal.

Figura 5.5 Complejos de unión. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 97.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las **zónulas oclusivas (uniones estrechas),** el componente más apical del complejo de unión, se crean como consecuencia de la fusión de las hojuelas externas de las membranas de células adyacentes (fig. 5.6). La zona de fusión circunda por completo a la célula epitelial; en las imágenes de microscopia electrónica, se observa la presencia de **hebras de fusión,** unas estructuras lineales formadas por proteínas transmembrana, en la cara P y surcos lineales en la cara E.

- Según el grado de integridad de la unión estrecha, pueden existir varias modalidades de fusión, como un sistema divergente de hebras de fusión, de modo que la zónula oclusiva sería más permeable al poseer un número más bajo de dichas hebras, o bien una estructura menos permeable, integrada por abundantes hebras de fusión.
- Estas proteínas transmembrana se localizan en las membranas de ambas células y establecen contacto de manera independiente del calcio en el espacio extracelular hasta ocluirlo. Se han identificado tres clases de proteínas transmembrana en las uniones estrechas:
  - Las **claudinas** constituyen el grupo más importante; se trata de proteínas que bloquean el espacio extracelular en las zonas de contacto de dos células.
  - Las **tricelulinas** sustituyen a las claudinas en aquellas regiones en las que establecen contacto *tres* células.
  - Las **ocludinas** conforman la tercera clase de proteínas; se desconoce cuál es su función.
- Los otros dos elementos que integran el complejo de unión, las zónulas adherentes y las máculas adherentes, refuerzan las uniones estrechas.
  - Tres proteínas citoplásmicas de andamiaje –proteínas de unión estrecha (zónulas oclusivas) ZO1, ZO2 y ZO3– verifican que la alineación de las claudinas, las ocludinas y las tricelulinas de las células adyacentes sea la correcta, si bien no se ha definido aún cuál sería su mecanismo de acción.
  - Otro complejo proteico, el **complejo afadinanectina,** se une a la proteína ZO1; se cree que podría interaccionar con la molécula homóloga de la célula adyacente para potenciar la adhesión de unas claudinas con otras.

Las uniones estrechas limitan o evitan el movimiento paracelular de material a través del epitelio, además de impedir la migración de proteínas integrales entre los dominios apical y basolateral de la membrana celular.

Al igual que las zónulas oclusivas, las **zónulas adherentes** son zonas de contacto *con forma de cinturón* que rodean a la célula (v. fig. 5.6). En estas uniones de adhesión intervienen **proteínas ligadoras transmembrana** dependientes de calcio, las **cadherinas,** que mantienen unidas a células adyacentes. El dominio sensible al calcio de las cadherinas se localiza en la cara extracelular de la membrana y se compone de una estructura flexible similar a una bisagra.

- En presencia de Ca^{++}, la región similar a una bisagra se mantiene fija; al extenderse, establece contacto con el dominio extendido de una cadherina de la célula adyacente y se une al mismo, aunque la distancia entre ambas membranas no puede superar los 15 a 20 nm. Los dominios intracelulares de las cadherinas se asocian a haces de filamentos de actina que se disponen en paralelo a la membrana celular.
- Los enlaces con los filamentos de actina se establecen a través de cateninas, vinculina, y α-actinina. De este modo, las cadherinas transmembrana acoplan el citoesqueleto de una célula con el de la célula adyacente. Al igual que sucede en la zónula oclusiva, la unión de adhesión se refuerza por medio de un **complejo afadinanectina.**
- Por otra parte, las uniones adherentes pueden adoptar una estructura similar a un lazo, como en el endotelio de los capilares, que no recorre la totalidad del perímetro de la célula; este tipo de uniones recibe el nombre de **fascias adherentes.**

Otras uniones celulares *similares a redes*, denominadas **desmosomas** ($400 \times 250 \times 10$ nm, aproximadamente), parecen presentar una distribución aleatoria en la membrana basolateral de las células del epitelio simple y las membranas de células adyacentes del epitelio escamoso estratificado, como el de la epidermis (v. fig. 5.6). Cada mitad del desmosoma se acopla a las superficies intracelulares de las membranas de las células epiteliales adyacentes.

- Las **desmoplaquinas** y las **pacoglobinas** actúan como proteínas de unión en cada placa.
- Se cree que los filamentos de citoqueratina **(filamentos intermedios)** reducen las fuerzas de cizallamiento en la célula, ya que atraviesan la placa y giran sobre sí mismos para ingresar, de nuevo, en el citoplasma.
- El espacio intercelular comprendido entre dos placas de desmosomas (con un anchura aproximada de 30 nm) contiene **proteínas ligadoras transmembrana** filamentosas dependientes de Ca^{++} pertenecientes a la familia de las cadherinas, **desmogleína** y **desmocolina.**
- En presencia de Ca^{++}, se establece un enlace entre las proteínas ligadoras de cada célula. Este enlace se rompe en ausencia de este catión, de modo que las dos mitades del desmosoma no pueden mantenerse unidas firmemente y las células se separan.

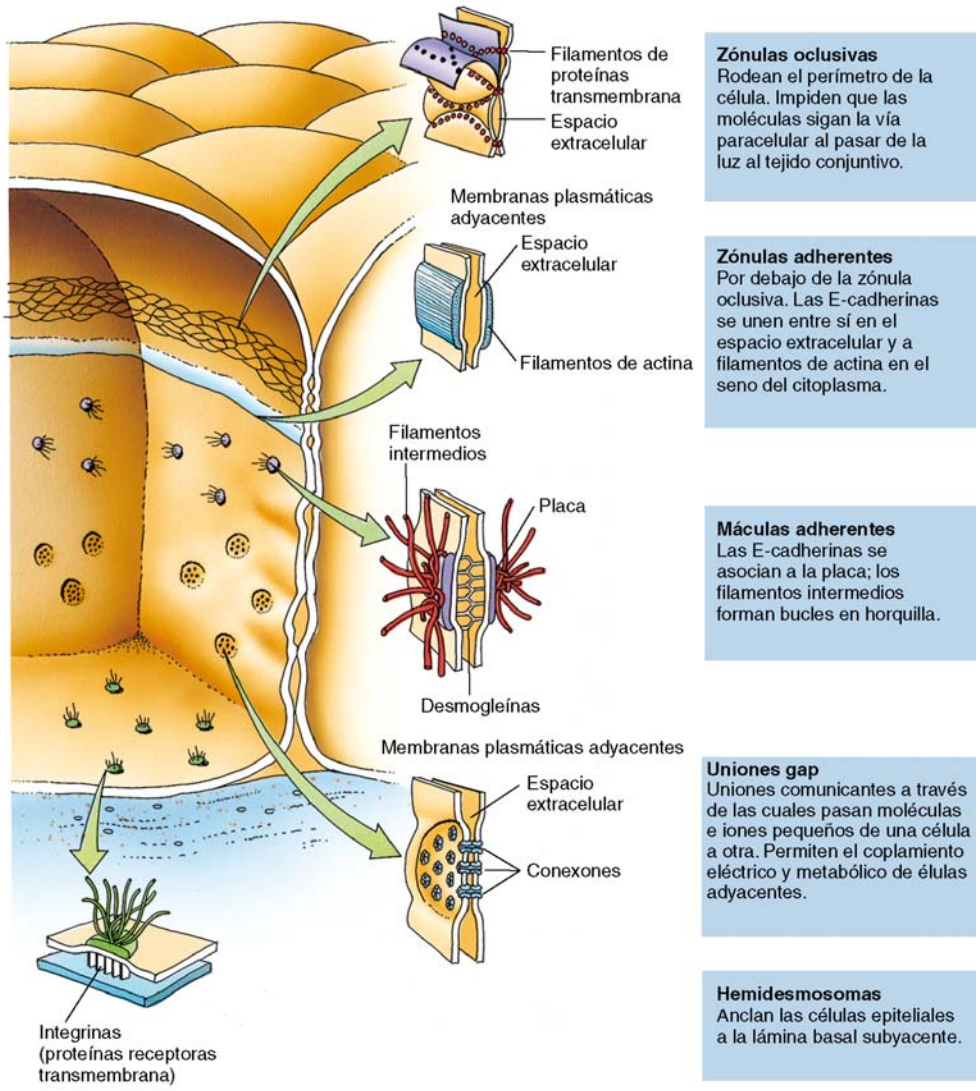

Filamentos de proteínas transmembrana
Espacio extracelular
Zónulas oclusivas
Rodean el perímetro de la célula. Impiden que las moléculas sigan la vía paracelular al pasar de la luz al tejido conjuntivo.
Membranas plasmáticas adyacentes
Espacio extracelular
Filamentos de actina
Zónulas adherentes
Por debajo de la zónula oclusiva. Las E-cadherinas se unen entre sí en el espacio extracelular y a filamentos de actina en el seno del citoplasma.
Filamentos intermedios
Placa
Desmogleínas
Máculas adherentes
Las E-cadherinas se asocian a la placa; los filamentos intermedios forman bucles en horquilla.
Membranas plasmáticas adyacentes
Espacio extracelular
Conexones
Uniones gap
Uniones comunicantes a través de las cuales pasan moléculas e iones pequeños de una célula a otra. Permiten el coplamiento eléctrico y metabólico de élulas adyacentes.
Integrinas (proteínas receptoras transmembrana)
Hemidesmosomas
Anclan las células epiteliales a la lámina basal subyacente.

Figura 5.6 Complejos de unión. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 97.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmune que afecta a la piel caracterizada por la producción de anticuerpos frente a proteínas desmosómicas. La unión de los anticuerpos a estas proteínas incide en la adhesión celular. Esta alteración provoca la formación de ampollas en la epidermis con pérdida de líquidos corporales. En ausencia de tratamiento, este trastorno tiene consecuencias mortales. Se emplean corticoesteroides sistémicos y fármacos inmunosupresores como tratamiento de esta entidad.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

UNIONES GAP

Los complejos de unión más abundantes, las uniones gap, aparecen en la mayoría de los tejidos epiteliales, las neuronas y las células de músculo liso y cardíaco. Las uniones gap son zonas de comunicación intercelular, ya que permiten el paso de moléculas pequeña a través de un espacio intercelular estrecho (2 a 4 nm). Estas uniones equilibran a las células a nivel de carga y composición química, y facilitan la comunicación intercelular tanto en los tejidos adultos como en los embrionarios.

- En la membrana celular, la asociación de seis **conexinas,** proteínas transmembrana formadoras de canales, da lugar a unos canales acuosos denominados **conexones** (fig. 5.7).
- En una unión gap pueden aparecer de unos pocos a varios miles de conexones.
- Los conexones de un lado de la unión gap que están conectados con los del lado opuesto se unen entre sí para formar un canal hidrófilo de comunicación, con un diámetro de 1,5 a 2 nm, a través del cual pueden pasar moléculas de tamaño menor de 1 kDa de una célula a otra contigua.
- No se conoce adecuadamente el mecanismo de transporte de moléculas a través de las uniones gap, si bien se sabe que el aumento de las concentraciones citoplásmicas de Ca^{++} o la disminución del pH citoplásmico clausura estas uniones, mientras que el aumento de dicho pH o la disminución de dichas concentraciones da lugar a su apertura.

Especializaciones de la superficie basal

La lámina basal, los repliegues de la membrana celular y los hemidesmosomas representan las tres especializaciones principales de las superficies basales de las células epiteliales (v. fig. 5.7). Los hemidesmosomas se localizan en la superficie basal de la célula y participan en el anclaje de la membrana basal a la lámina basal subyacente.

- La **lámina basal,** un producto del epitelio que separa el epitelio del tejido conjuntivo situado por debajo del mismo, se describió en el capítulo 4.
- Los **repliegues de la membrana basal,** en particular los implicados en el transporte iónico, incrementan el área de superficie de la membrana plasmática y crean compartimentos en la porción basal del citoplasma en los que se concentran las mitocondrias. La presencia de estos orgánulos junto a los pliegues de la membrana citoplásmica confiere un aspecto estriado a la célula en la microscopia óptica.
- Los **hemidesmosomas** parecen ser la mitad de un desmosoma y se localizan en la membrana plasmática basal. Intervienen en la unión de la membrana plasmática basal a la lámina basal, lo que facilita el anclaje de la célula al tejido conjuntivo subyacente.
  - Los hemidesmosomas se localizan en la cara citoplásmica de la membrana plasmática y poseen **placas de unión** formadas por desmoplaquinas, plectina y otras proteínas secundarias, en las que se embeben los extremos terminales de los **filamentos intermedios de queratina (tonofilamentos).**
  - Las **proteínas ligadoras transmembrana,** pertenecientes a la familia de las integrinas, son un grupo de receptores de la matriz extracelular que ingresan en la placa en su cara citoplásmica y atraviesan la membrana celular; su dominio extracelular se une a moléculas de **laminina** y **colágeno de tipo IV** presentes en la lámina basal.

Recambio de las células epiteliales

La tasa de recambio de las células epiteliales es elevada; el recambio es más intenso en ciertos órganos, como en el revestimiento del tubo digestivo, y más lento en otras zonas del organismo, como la epidermis de la piel. No obstante, la tasa de recambio de cada órgano suele ser constante. La destrucción de un número alto de células debido a una infección o una lesión induce un aumento de la mitosis encaminado al restablecimiento de la población celular normal.

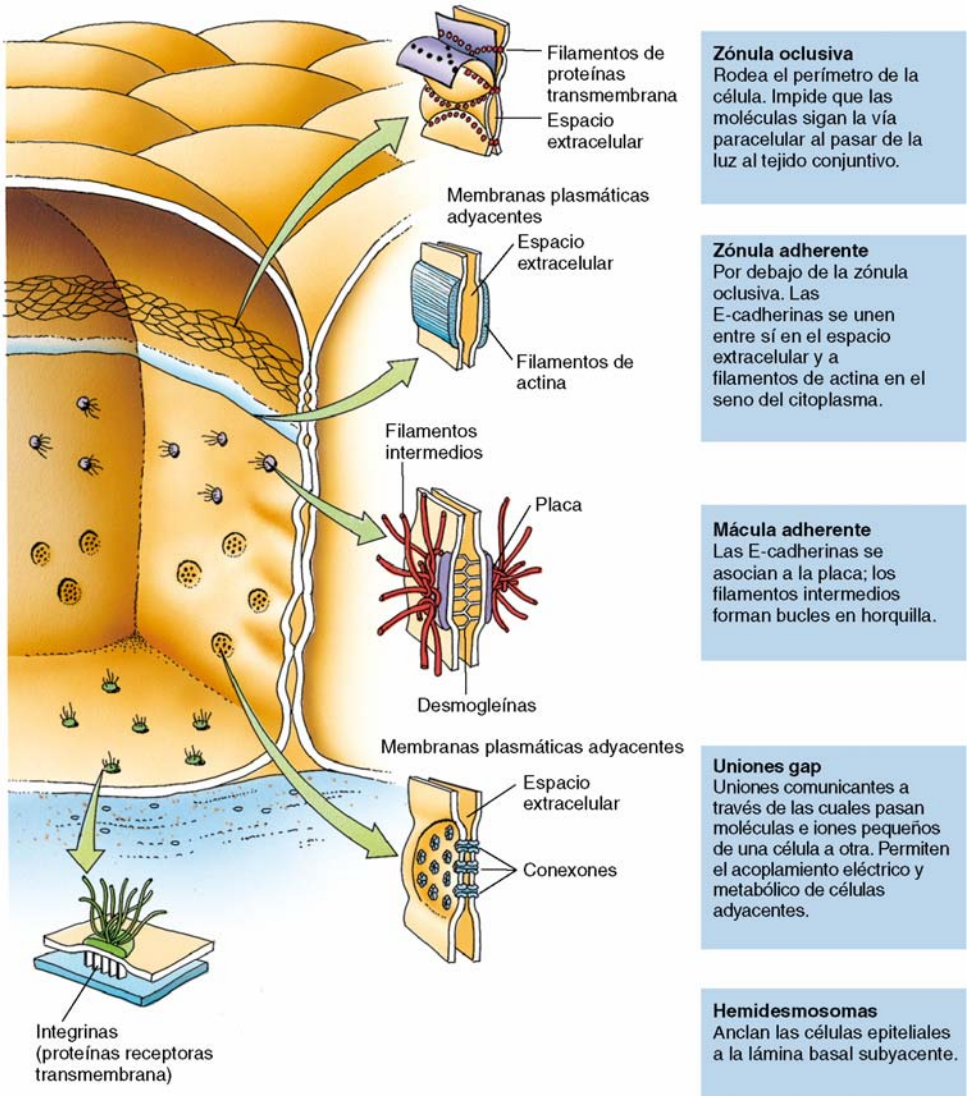

Filamentos de proteínas transmembrana
Espacio extracelular
Zónula oclusiva
Rodea el perímetro de la célula. Impide que las moléculas sigan la vía paracelular al pasar de la luz al tejido conjuntivo.
Membranas plasmáticas adyacentes
Espacio extracelular
Filamentos de actina
Zónula adherente
Por debajo de la zónula oclusiva. Las E-cadherinas se unen entre sí en el espacio extracelular y a filamentos de actina en el seno del citoplasma.
Filamentos intermedios
Placa
Desmogleínas
Mácula adherente
Las E-cadherinas se asocian a la placa; los filamentos intermedios forman bucles en horquilla.
Membranas plasmáticas adyacentes
Espacio extracelular
Conexones
Uniones gap
Uniones comunicantes a través de las cuales pasan moléculas e iones pequeños de una célula a otra. Permiten el acoplamiento eléctrico y metabólico de células adyacentes.
Integrinas (proteínas receptoras transmembrana)
Hemidesmosomas
Anclan las células epiteliales a la lámina basal subyacente.

Figura 5.7 Complejos de unión. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 97.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **hipoacusia no sindrómica** y la **eritroqueratodermia variable,** una afección cutánea, se deben a mutaciones en genes que codifican las conexinas. Las mutaciones en estos genes se vinculan, además, con anomalías en la migración de las células de la cresta neural que dan lugar a anomalías congénitas de los vasos pulmonares del corazón.

A pesar de que cada población de células epiteliales presenta características distintivas relacionadas con diversos factores, como su localización y su entorno, todas ellas guardan relación con su función. En ciertos trastornos, las células epiteliales pueden transformarse en otro tipo de células epiteliales mediante un proceso conocido como **metaplasia.** El epitelio respiratorio (epitelio cilíndrico seudoestratificado ciliado) de un fumador habitual puede sufrir un proceso de **metaplasia escamosa,** el cual da lugar a la transformación de este tejido en un epitelio escamoso estratificado capaz de realizar un número menor de funciones. Esta transformación puede invertirse como consecuencia de la desaparición del factor ambiental desencadenante.

Los tumores de células epiteliales pueden ser benignos o malignos. Los tumores malignos de origen epitelial reciben el nombre de **carcinomas,** mientras que los procedentes de tejido glandular se denominan **adenocarcinomas.** En los niños menores de 10 años, es poco probable que los tumores provengan del epitelio, mientras que los adenocarcinomas prevalecen en los adultos. Alrededor del 90% de los casos de neoplasias malignas en sujetos mayores de 45 años son de origen epitelial.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Glándulas

A lo largo del desarrollo de algunas regiones del organismo, las células epiteliales invaden el tejido conjuntivo subyacente para dar lugar al **parénquima** (unidades secretoras y conductos) de las glándulas y se rodean de una lámina basal secretada por ellas mismas. El tejido conjuntivo circundante, conocido como **estroma,** sustenta al parénquima glandular al aportar su irrigación vascular, inervación y ciertos elementos estructurales, como cápsulas, que engloban a la glándula en su totalidad, y tabiques, los cuales subdividen a la célula en lóbulos y lobulillos. Cada una de las células que integra la unidad secretora de la glándula fabrica productos de secreción, que almacena en unos compartimentos intracelulares llamados **gránulos secretores** para su posterior liberación. El contenido de estos gránulos es variado y depende de la glándula encargada de su síntesis:

- Una hormona, como la insulina, producida por los islotes de Langerhans;
- Una enzima, como la amilasa s*alival* de la glándula parótida, o la secreción rica en bicarbonato de las glándulas de Brunner del duodeno; o bien
- Una lágrima, una secreción acuosa fabricada por la glándula lacrimal.

Se han definido dos tipos principales de glándulas en función del mecanismo de secreción de sus productos:

- **Glándulas exocrinas,** las cuales poseen conductos a través de los que se liberan las moléculas que sintetizan.
- **Glándulas endocrinas,** que **carecen de conductos,** por lo que secretan sus productos directamente al torrente circulatorio o los vasos linfáticos.

A menudo, las células se comunican entre sí por medio de **citocinas,** unas moléculas de señalización que actúan sobre unas células específicas denominadas **células diana.** Las células que liberan citocinas reciben el nombre de **células de señalización;** las moléculas por ellas secretadas se unen a receptores que inducen funciones específicas en las células diana (v. capítulo 2). Los efectos de las citocinas pueden asignarse a una de las tres categorías siguientes, basadas en la distancia que separa a la célula de señalización de la célula diana:

- **Autocrino.** La célula de señalización y la célula diana son la misma célula –la célula se estimula a sí misma.
- **Paracrino.** La célula diana y la célula de señalización se encuentran próximas entre sí, de modo que la citocina alcanza a aquella mediante difusión.
- **Endocrino.** La distancia entre la célula de señalización y la célula diana es lo bastante amplia para que la citocina se transporte hasta su destino a través del torrente circulatorio o los vasos linfáticos.

GLÁNDULAS EXOCRINAS

Las glándulas exocrinas pueden clasificarse con arreglo al número de células que las integran:

- **Unicelulares:** la glándula se compone de una única célula (p. ej., células caliciformes).
- **Multicelulares:** la glándula consta de más de una célula (p. ej., glándula submandibular).

Se puede utilizar una clasificación basada en el tipo de secreción sintetizada por la glándula:

- **Serosa:** acuosa (p. ej., glándula parótida)
- **Mucosa:** viscosa (p. ej., glándulas salivales menores del paladar)
- **Mixta:** serosa y mucosa (p. ej., glándula sublingual)

Existen otros sistemas de clasificación que se sustentan en el mecanismo de liberación de los productos de secreción por parte de las glándulas (fig. 5.8):

- **Merocrino:** tan solo se libera el producto de secreción (como en la glándula parótida).
- **Apocrino:** el producto se acompaña de una pequeña porción del citoplasma de la célula (como podría ser el caso de la glándula mamaria durante el período de lactancia).
- **Holocrino:** la célula muere y se convierte en el producto secretado (como sucede en las glándulas sebáceas).

Glándulas exocrinas unicelulares

La **célula caliciforme,** localizada en el revestimiento epitelial de los intestinos delgado y grueso, y la porción conductora de las vías respiratorias, constituye el ejemplo más destacado de una glándula exocrina unicelular (fig. 5.9). La base estrecha de la célula caliciforme, llamada **tallo**, está en contacto con la lámina basal. La **teca,** la porción apical de la célula que se expande debido a la presencia de un gran número de gránulos de secreción con **mucinógeno,** se adosa a la luz del intestino o la porción conductora de las vías respiratorias. El mucinógeno, que se libera a raíz de la exposición a compuestos nocivos o a moléculas neurotransmisoras procedentes del sistema nervioso parasimpático, se hidrata para dar lugar a una sustancia viscosa resbaladiza llamada **mucina,** que recibe el nombre de **mucosidad** al combinarse con otros compuestos presentes en la luz.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El **síndrome de Sjögren** es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica que afecta a las glándulas salivales y lagrimales, que no pueden liberar los productos de secreción, de modo que el paciente presenta xerostomía y xeroftalmía. La enfermedad puede aparecer por sí sola o bien asociarse a otros trastornos de base, como artritis reumatoide, lupus y esclerodermia; se asocia, también, a linfomas. El síndrome de Sjögren es nueve veces más frecuente en mujeres que en hombres. No existe ningún tratamiento frente a esta entidad en la actualidad.

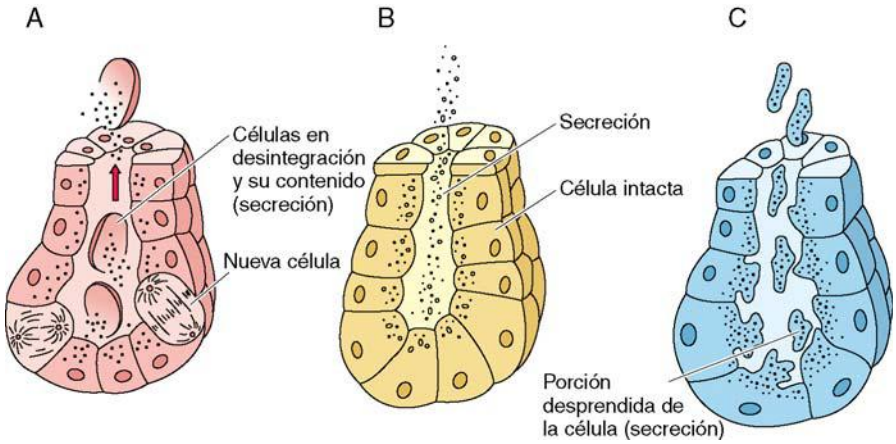


Figura 5.8 Modos de secreción glandular. **A.** Holocrina. **B.** Merocrina. **C.** Apocrina. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 105.*)

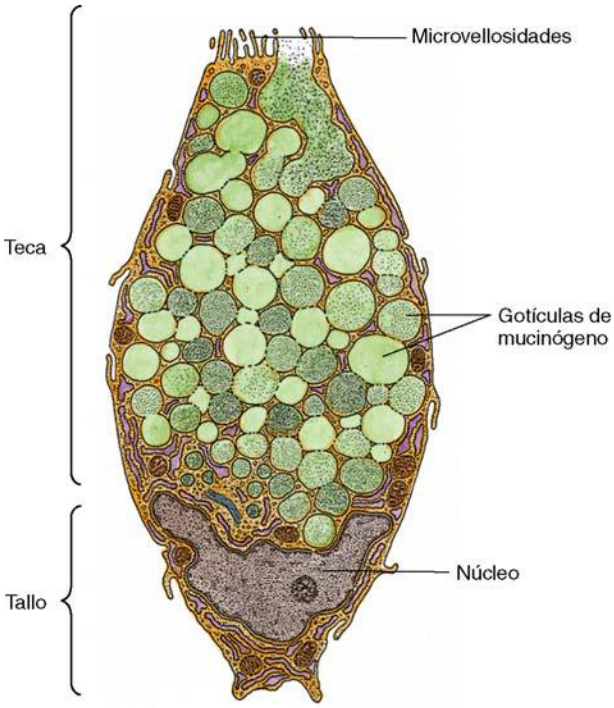


Figura 5.9 Esquema de la ultraestructura de una célula caliciforme. (Tomado de *Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, Saunders, 1971.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Glándulas exocrinas multicelulares

Las células secretoras forman asociaciones para actuar conjuntamente como órganos secretores denominados **glándulas exocrinas multicelulares.** Algunas de estas glándulas poseen una estructura sencilla (p. ej., mucosa gástrica y útero), mientras que otras presentan una estructura compleja integrada por varios tipos de unidades secretoras con elementos ramificados (p. ej., glándula submandibular). La clasificación de las glándulas multicelulares se fundamenta en la morfología y la organización de las unidades secretoras y sus conductos, según lo cual pueden ser:

- **Sencillas,** carentes de conductos ramificados.
- **Compuestas,** dotadas de conductos ramificados.

La morfología de las unidades secretoras de los conductos compuestos permite clasificarlas en **acinares (alveolares), tubulares** o **tubuloalveolares** (fig. 5.10).

El tejido conjuntivo colagenoso forma cápsulas alrededor de las glándulas multicelulares de gran tamaño, así como unos tabiques denominados **septos** que confieren apoyo estructural a la glándula al subdividirla en **lóbulos** y **lobulillos** (fig. 5.11). Los nervios, los vasos sanguíneos y los conductos ingresan y abandonan la glándula a través de orificios presentes en los tabiques.

Las **células mioepiteliales** –células de origen epitelial que pueden contraerse– aparecen en las glándulas salivales mayores y las glándulas sudoríparas, en las que comparten la lámina basal con los ácinos glandulares. Tanto los ácinos como los conductos de pequeño calibre se rodean de hebras fibrilares de citoplasma procedentes de dichas células. La contracción de las células mioepiteliales comprime los ácinos y los pequeños conductos, que se ven obligados a liberar sus productos de secreción.

GLÁNDULAS ENDOCRINAS

Las glándulas endocrinas son las glándulas suprarrenales (adrenales), la glándula tiroides, la hipófisis, la glándula paratiroides, los ovarios, los testículos, la placenta y la glándula pineal. Todas ellas están exentas de conductos, por lo que secretan sus productos (hormonas) al torrente circulatorio o los vasos linfáticos para su distribución a los órganos diana. Algunas de estas glándulas (como los islotes de Langerhans del páncreas y las células intersticiales de Leydig de los testículos) se componen de grupos de células incluidas en el estroma conjuntivo de los órganos que las contienen.

Las hormonas secretadas por las glándulas endocrinas pueden ser proteínas, péptidos, esteroides, aminoácidos modificados y glucoproteínas (v. capítulo 13). Las células secretoras endocrinas se organizan formando cordones o folículos. Los primeros, más frecuentes, suelen anastomosarse alrededor de los capilares o los sinusoides sanguíneos. La liberación de las hormonas que contienen en el interior de la célula obedece a la estimulación neural o la recepción de una molécula de señalización. Las glándulas endocrinas con morfología filiforme son las glándulas paratiroidea y suprarrenales y la adenohipófisis. En las glándulas endocrinas con organización **folicular,** las células foliculares (células secretoras) se disponen alrededor de una depresión o cavidad; no almacenan los productos que sintetizan, por lo que los liberan a dicha cavidad, en la que se almacenan. Al recibir una señal adecuada, las células foliculares reabsorben las hormonas de la cavidad y la secretan a capilares sanguíneos presentes en el tejido conjuntivo asociado (p. ej., glándula tiroidea).

Otras glándulas son mixtas, es decir, poseen tanto unidades secretoras exocrinas como endocrinas. Este es el caso del páncreas, los ovarios y los testículos. La porción exocrina libera la hormona a un conducto, mientras que la endocrina lo hace al torrente circulatorio.

Sistema neuroendocrino difuso

Las células endocrinas también aparecen entre las células epiteliales que revisten el tubo digestivo. Estas células endocrinas constituyen el **sistema neuroendocrino difuso (SNED)** y sintetizan algunas hormonas paracrinas y endocrinas. El término SNED ha sustituido a los de **células argentafines, células argirófilas** y **células APUD** (v. capítulo 17).

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Los **tumores carcinoides** provienen de células SNED, principalmente del tubo digestivo. Con anterioridad al año 2000, este término se aplicaba a las variantes benignas y malignas derivadas de dichas células. A partir de entonces, los tumores benignos procedentes de SNED se denominan **tumores neuroendocrinos;** las células que migran a otras regiones del organismo dan lugar a unas lesiones denominadas **carcinoides.** Se utilizan los siguientes términos para describir estos tumores: *tumores neuroendocrinos* (carcinomas), *bien diferenciados* (menos agresivos) y *poco diferenciados* (más agresivos). Sin embargo, muchos médicos se inclinan, aún, por el término *carcinoide* para los tumores benignos bien diferenciados. A medida que se desarrollan y diseminan, estos tumores y neoplasias procedentes de SNED secretan sustancias similares a hormonas que originan rubefacción, estornudos, diarrea y taquicardia, síntomas que reciben, en su conjunto, el nombre de **síndrome carcinoide.** Por otra parte, estos tumores y neoplasias pueden manifestarse con síntomas en cualquier región del organismo.

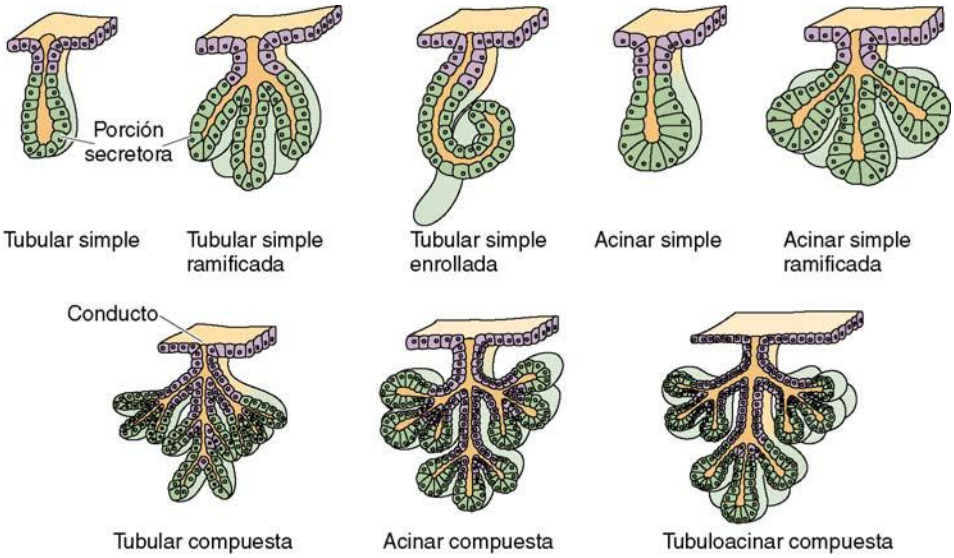


Figura 5.10 Clasificación de las glándulas exocrinas multicelulares. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 107.*)

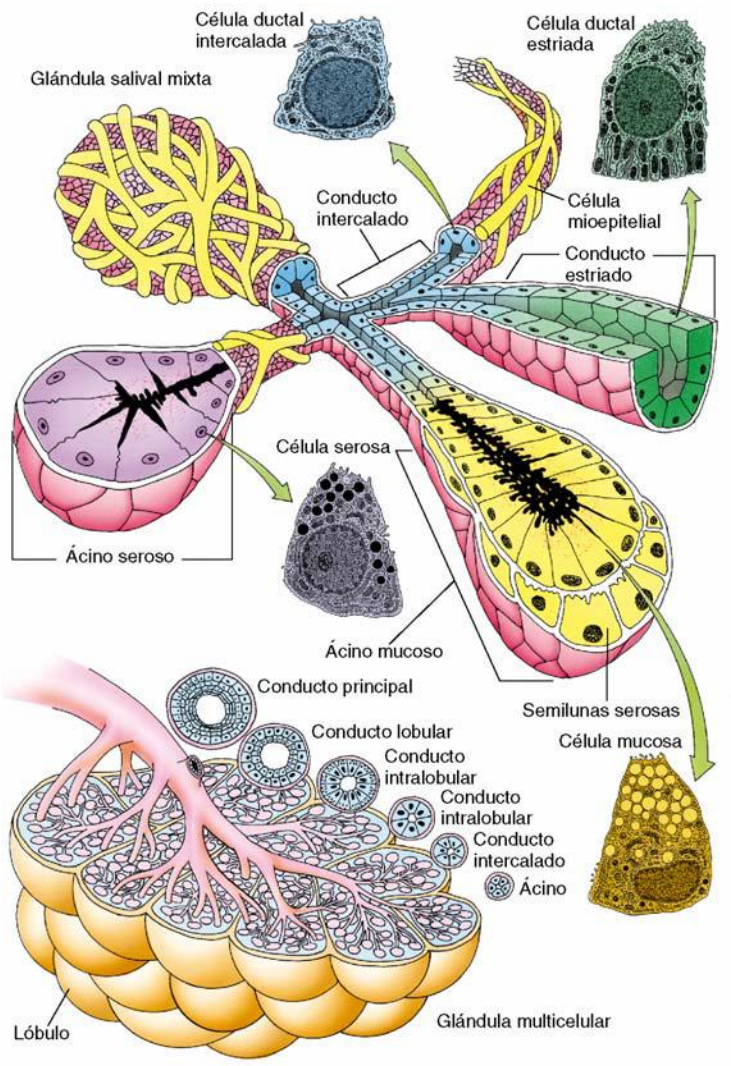


Figura 5.11 Glándula salival: organización, unidades secretoras y sistema de conductos. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 108.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

6 TEJIDO CONJUNTIVO

El **tejido conjuntivo,** uno de los cuatro tejidos básicos del organismo, procede mayoritariamente del **mesodermo** y conecta entre sí a los otros tres tejidos básicos y los distintos tipos de tejido conjuntivo. A lo largo del desarrollo embrionario, las **células mesenquimatosas** pluripotenciales del tejido conjuntivo embrionario primitivo, el **mesénquima,** migran por todo el organismo para diferenciarse en células maduras de tejido conjuntivo especializado, como el tejido cartilaginoso, el tejido óseo y la sangre. Asimismo, las células mesenquimatosas dan lugar a las células del tejido conjuntivo no especializado, el **tejido conjuntivo propiamente dicho,** como fibroblastos, adipocitos y mastocitos.

TÉRMINOS CLAVE

- **Matriz extracelular**
- **Células del tejido conjuntivo**
- **Almacenamiento de lípidos en adipocitos**
- **Respuesta inflamatoria**
- **Tipos de tejido conjuntivo**

Los distintos tipos de tejido conjuntivo llevan a cabo funciones diversas y de gran alcance:

- El cartílago, el hueso, los tendones, los ligamentos y las cápsulas de los órganos ofrecen **soporte** estructural.
- La sangre, la linfa y el tejido conjuntivo propiamente dicho actúan como **medio de intercambio** de nutrientes, residuos y moléculas de señalización para muchas células del organismo.
- Algunas células que migran en el torrente circulatorio pueden extravasarse hacia el tejido conjuntivo propiamente dicho para desempeñar funciones de **defensa** y **protección** del organismo frente a sustancias o microorganismos posiblemente nocivos.
- Los adipocitos almacenan lípidos y se agrupan en el tejido adiposo para formar depósitos locales de grasa.

El tejido conjuntivo propiamente dicho se compone de **matriz extracelular** y **células,** algunas de las cuales intervienen en la síntesis de la matriz en la que tanto ellas como otras células se encuentran embebidas. La predominancia de células o matriz extracelular para formar su elemento principal en cada tipo de tejido conjuntivo se relaciona con su función. De este modo, las fibras son más importantes que las células, los fibroblastos, en los tendones y los ligamentos, mientras que los filamentos desempeñan una función más relevante que las fibras en el tejido conjuntivo laxo. En otros casos, como en la respuesta inmunitaria, la sustancia fundamental juega un papel más destacado que las células y las fibras, ya que la función defensiva del organismo depende de las características de dicha sustancia.

La **matriz extracelular,** el componente inerte del tejido conjuntivo, está formada por sustancia fundamental y fibras; aunque se describe en el capítulo 4, en este apartado se repasarán sus características más sobresalientes. La sustancia fundamental se compone de:

- **Glucosaminoglucanos,** sulfatados (p. ej., queratano sulfato, heparina, condroitina sulfato, dermatano sulfato y heparano sulfato) o no sulfatados (p. ej., ácido hialurónico).
- **Proteoglucanos,** los cuales forman macromoléculas de agrecano al establecer enlaces covalentes con moléculas de ácido hialurónico, lo que hace posible el estado de gel de la matriz extracelular.
- Algunas **glucoproteínas de adhesión,** como la **fibronectina,** que se distribuye en la matriz extracelular, y la **laminina,** de distribución amplia y localizada en la lámina basal. Otras proteínas, como la **condronectina,** se encuentran en el cartílago, mientras que la **osteonectina** aparece en el hueso.

Las **fibras,** inertes, se agrupan en dos grandes clases:

- **Fibras de colágeno,** subdivididas en 25 tipos diferentes según la secuencia aminoacídica de las tres cadenas alfa, si bien únicamente seis resultan de interés para los lectores de esta obra (tabla 6.1). La mayoría de las fibras de colágeno poseen una gran fuerza de tensión. Los aminoácidos más frecuentes en el colágeno son la glicina, la prolina, la hidroxiprolina y la hidroxilisina.
- **Fibras de elastina,** formadas por elastina y microfibrillas. La proteína amorfa **elastina,** compuesta principalmente por **glicina** y **prolina,** les confiere elasticidad (p. ej., las fibras elásticas pueden estirarse hasta el 150% de su longitud), mientras que su estabilidad depende de las microfibrillas. De igual modo, en la elastina abunda la lisina, un aminoácido implicado en la formación de enlaces de desmosina caracterizados por su elasticidad y deformabilidad.

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 6.1 TIPOS PRINCIPALES Y CARACTERÍSTICAS DEL COLÁGENO

Tipo molecular	Fórmula molecular	Células encargadas de la síntesis	Función	Localización en organismo
I (formadoras de fibrillas); son las más frecuentes	$[\alpha(I)]_2\ \alpha 2(I)$	Fibroblastos, osteoblastos, odontoblastos, cementoblastos	Resistencia a la tensión	Dermis, tendones, ligamentos, cápsulas de órganos, hueso, dentina, cemento
II (formadoras de fibrillas)	$[\alpha 1(II)]_3$	Condroblastos	Resistencia a la presión	Cartílago hialino, cartílago elástico
III (formadoras de fibrillas); también llamadas fibras reticulares; elevado grado de glucosilación	$[\alpha 1(III)]_3$	Fibroblastos, células reticulares, células del músculo liso, hepatocitos	Marco estructural del bazo, hígado, ganglios linfáticos, músculo liso, tejido adiposo	Sistema linfático, bazo, hígado, sistema cardiovascular, pulmón, piel
IV (formadoras de redes); carecen de bandeado de 67 nm, las cadenas alfa conservan los propéptidos	$[\alpha 1(IV)]_2\alpha 2(IV)$	Células epiteliales, células musculares, células de Schwann	Malla de la lámina densa de la lámina basal que ofrece sostén y filtración	Lámina basal
V (formadoras de fibrillas)	$[\alpha 1(V)]_2\alpha 2(V)$	Fibroblastos, células mesenquimatosas	Asociadas al colágeno de tipo I, también en la sustancia fundamental placentaria	Dermis, tendones, ligamentos, cápsulas de órganos, hueso, cemento, placenta
VII (formadoras de redes); forman dímeros que se organizan en fibrillas de anclaje	$[\alpha 1(VII)]_3$	Células epidérmicas	Formación de fibrillas de anclaje que favorecen la unión de la lámina densa con la lámina reticular subyacente	Unión de epidermis y dermis

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 76.*

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El **síndrome de Ehlers-Danlos** engloba un grupo de *enfermedades genéticas* infrecuentes en el ser humano debidas a anomalías en la síntesis de *colágeno.* Los síntomas muestran una notable variabilidad en función del tipo de síndrome. En cada caso, la sintomatología se debe, en última instancia, a la síntesis defectuosa o reducida de fibras de colágeno; entre los síntomas más comunes figuran la inestabilidad articular, de modo que las articulaciones se dislocan con facilidad y presentan hipermovilidad como consecuencia de la distensibilidad excesiva de los ligamentos formados por fibras anómalas de colágeno. Algunas variantes afectan a la piel, mientras que otras lo hacen a las paredes de los vasos sanguíneos. La gravedad de las modalidades de este trastorno incurable comprende de leve a potencialmente mortal.

El **síndrome de Marfan** es un trastorno autosómico dominante caracterizado por la debilidad del tejido elástico debido a una mutación en el gen que codifica la fibrilina. Este trastorno afecta a las fibras elásticas de los sistemas cardiovascular, ocular y esquelético. Las personas aquejadas de este síndrome son muy altas y poseen brazos, piernas, pies y dedos de pies y manos muy largos. Las alteraciones cardiovasculares pueden provocar la muerte y engloban problemas vasculares y dilatación de la aorta ascendente. Las manifestaciones oculares incluyen miopía y desprendimiento del cristalino. Las alteraciones esqueléticas comprenden debilidad anómala del periostio como consecuencia de defectos en las fibras elásticas, que no pueden ejercer una fuerza de aposición en el desarrollo óseo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Componente celular del tejido conjuntivo

Las **células del tejido conjuntivo** propiamente dicho se dividen en dos grupos: **fijas** (residentes), aquellas que no migran; y **transitorias,** aquellas que utilizan el torrente circulatorio y los vasos linfáticos para acceder al tejido conjuntivo propiamente dicho, donde mueren o bien se desplazan hacia otras zonas del organismo (tabla 6.2).

CÉLULAS FIJAS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Fibroblastos

Los **fibroblastos** (figs. 6.1 y 6.2), las células más abundantes en el tejido conjuntivo, provienen de células mesenquimatosas y se ocupan de fabricar la matriz extracelular. Pueden ser activos o inactivos; los miofibroblastos constituyen una subpoblación de los fibroblastos.

- Los **fibroblastos activos** se disponen en paralelo al eje largo de los haces de colágeno; se trata de células fusiformes alongadas con un citoplasma de tinción pálida y un gran núcleo ovalado de color oscuro. El aparato de Golgi y el retículo endoplásmico rugoso (RER) de los fibroblastos que están sintetizando la matriz se encuentran bien desarrollados. La miosina se distribuye en el citoplasma, mientras que la actina y la α-actinina aparecen preferentemente en la periferia celular.
- Los **fibroblastos inactivos** presentan un tamaño menor, poseen un citoplasma acidófilo y un núcleo más denso de tinción muy oscura. El RER y el aparato de Golgi no son tan prominentes en estas células, en las que abundan los ribosomas.
- Los fibroblastos pueden diferenciarse en **miofibroblastos** en zonas de cicatrización. Presentan rasgos similares a los de los fibroblastos y las células del músculo liso, aunque a diferencia de estas últimas carecen de lámina externa. Los miofibroblastos participan en la contracción de las heridas; en el ligamento periodontal aparecen como células residentes y podrían favorecer la erupción dental.

Tabla 6.2 CÉLULAS FIJAS Y TRANSITORIAS

Células fijas	Células transitorias
Fibroblastos	Células plasmáticas
Adipocitos	Linfocitos
Pericitos	Neutrófilos
Mastocitos	Eosinófilos
Macrófagos	Basófilos
	Monocitos
	Macrófagos

Pericitos

Los **pericitos,** derivados de las células mesenquimatosas, rodean parcialmente las células endoteliales de los capilares sanguíneos y las vénulas pequeñas (v. fig. 6.2). Están dotados de una lámina basal, que puede fusionarse con la de las células endoteliales cercanas. Los pericitos comparten algunas características de las células del músculo liso y las células endoteliales; pueden diferenciarse en fibroblastos, células endoteliales o células del músculo liso vascular al ser inducidas por una agresión ambiental.

Adipocitos

Las **células adiposas (adipocitos)** son células amitóticas encargadas de sintetizar y almacenar triglicéridos (v. fig. 6.2). Se distinguen dos tipos de adipocitos: **uniloculares** y **multiloculares.**

- Los **adipocitos uniloculares,** unas células redondeadas de gran tamaño (diámetro $\leq 120\,\mu m$) rellenas de una sola gotícula de lípido, predominan en el tejido adiposo blanco. En la microscopia electrónica, presentan un delgado halo citoplásmico con abundantes ribosomas, un aparato de Golgi poco desarrollado, escasas mitocondrias, RER y numerosas vesículas pinocíticas en las proximidades de la cara citoplásmica de la membrana celular.
- Los **adipocitos multiloculares** poseen una morfología poligonal, un tamaño menor que los adipocitos del tejido adiposo blanco, y numerosas gotículas con lípidos dispersas en su citoplasma. Las microfotografías electrónicas ponen de manifiesto la presencia de abundantes mitocondrias, que confieren a la célula su coloración oscura –de donde proviene el nombre de *adipocitos del tejido adiposo pardo,* el principal componente celular de este tejido.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

A pesar de que los fibroblastos se clasifican como células fijas, están dotados de una cierta capacidad de movimiento. Estas células pueden sufrir divisiones en ciertas condiciones, como sucede en el transcurso de la cicatrización de heridas. Por otra parte, la distensión de los tendones debido a su utilización excesiva estimula la diferenciación de los fibroblastos en condrocitos, los cuales se rodean de matriz cartilaginosa sintetizada por ellos y transforman el tendón en fibrocartílago. Asimismo, los fibroblastos pueden diferenciarse en adipocitos; en condiciones patológicas, incluso llegan a diferenciarse en osteoblastos.

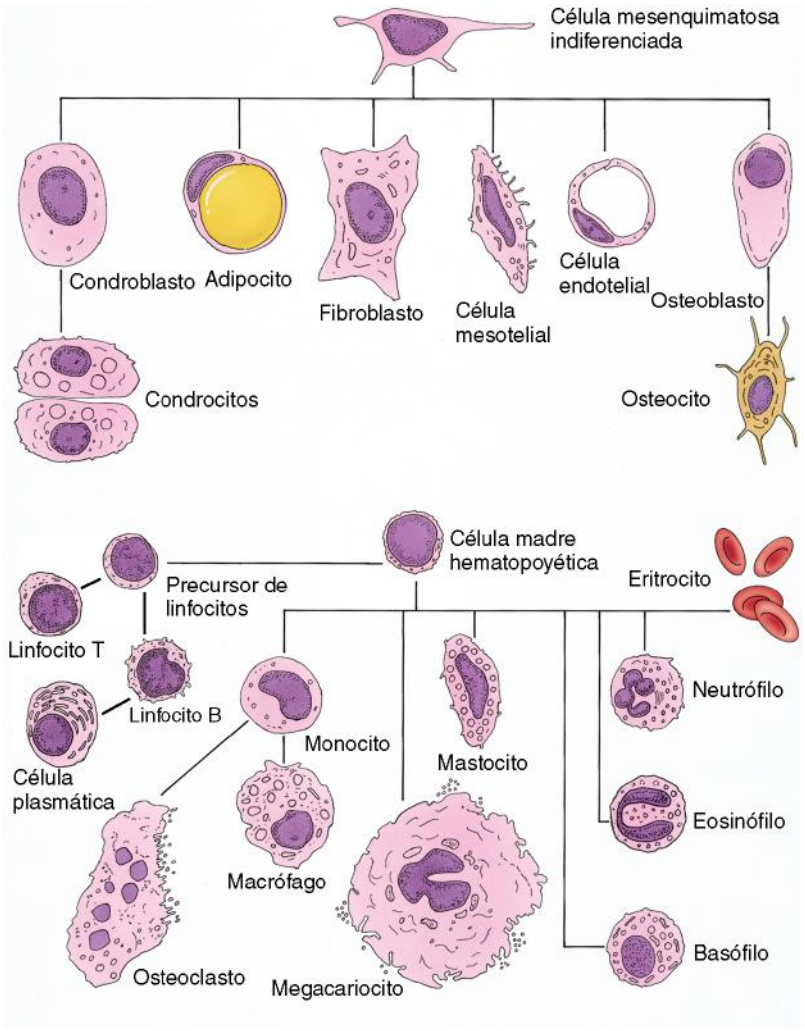


Figura 6.1 Origen de las células del tejido conjuntivo. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 112.*)

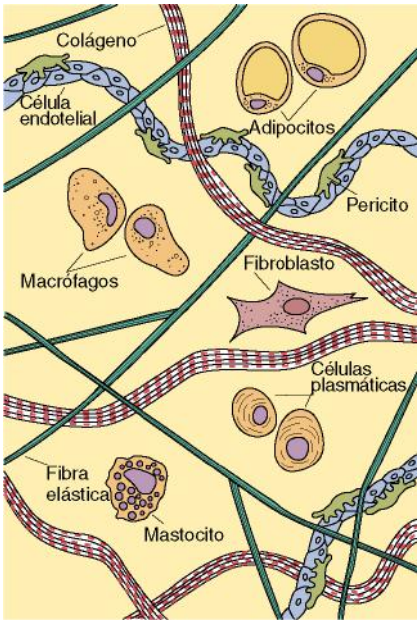


Figura 6.2 Tipos de células y fibras del tejido conjuntivo laxo. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 113.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Almacenamiento y liberación de lípidos por los adipocitos

Durante la digestión, la **lipasa pancreática** cataboliza los lípidos presentes en la luz del intestino delgado en **ácidos grasos** y **glicerol,** los cuales son absorbidos por las células de absorción de superficie del revestimiento epitelial. En el citoplasma de estas células, los ácidos grasos y el glicerol pasan al retículo endoplásmico liso, en el cual se esterifican de nuevo y se transportan al aparato de Golgi, en el que se rodean de proteínas. Estos triglicéridos recubiertos de proteínas, los **quilomicrones,** se liberan hacia la lámina propia del intestino delgado y pasan a unos canales linfáticos llamados **lacteales** para alcanzar, más tarde, el torrente circulatorio.

Los capilares que irrigan el tejido adiposo poseen una enzima, la **lipoproteína lipasa,** que fabrican los adipocitos y se localiza en la superficie luminal de las células endoteliales (fig. 6.3). Esta enzima cataboliza los quilomicrones y otros lípidos séricos, como las lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL), que convierte en glicerol y ácidos grasos. Estos últimos abandonan los capilares, atraviesan la membrana plasmática de los adipocitos y se reconstituyen en triglicéridos en el citoplasma de los adipocitos, en los que se almacenan en forma de gotículas lipídicas, una vía eficaz y de bajo peso de almacenamiento de energía. La unión de **noradrenalina** y **adrenalina** a sus respectivos receptores en la membrana de los adipocitos provoca la activación del **sistema de la adenilato ciclasa**, la cual produce **monofosfato de adenosina cíclico (AMP)** para inducir la degradación de los triglicéridos de la gotícula de lípidos por acción de una **lipasa sensible a hormonas** presente en el citoplasma. Los ácidos grasos y el glicerol salen del adipocito para pasar a los capilares (v. fig. 6.3).

Mastocitos

Los **mastocitos** (diámetro, 20 a 30 µm) provienen de células progenitoras de médula ósea, que migran al tejido conjuntivo para madurar, subsistir y, rara vez, dividirse. Estas células ovoides dotadas de un núcleo central poseen gránulos limitados por membrana (fig. 6.4. y tabla 6.3) que confieren la propiedad de **metacromasia.** Los mastocitos almacenan algunas moléculas farmacológicas, llamadas **mediadores primarios o preformados,** en estos gránulos y sintetizan otras, los **mediadores secundarios,** con arreglo a las necesidades celulares.

- Los **mediadores primarios** son **histamina** y **heparina** (en los mastocitos del tejido conjuntivo) o bien histamina y **condroitina sulfato** (en los mastocitos de la mucosa de las vías respiratorias y el tubo digestivo), **proteasas neutras** (triptasa, quimasa y carboxipeptidasas), **arilsulfatasa,** β-glucuronidasa, cininogenasa, peroxidasa, superóxido dismutasa, **factor quimiotáctico de eosinófilos** y **factor quimiotáctico de neutrófilos.**
- Los **mediadores secundarios,** sintetizados a partir de precursores del ácido araquidónico de la membrana son los leucotrienos (C_4, D_4 y E_4), los tromboxanos (tromboxano A_2 y tromboxano B_2) y las prostaglandinas (prostaglandina D_2).
- Entre los **mediadores secundarios** que no provienen de precursores del ácido araquidónico figuran el factor activador de plaquetas, las bradicininas, las interleucinas (IL-4, IL-5 e IL-6) y el factor de necrosis tumoral α. (En la tabla 6.3 se ofrece una relación de los principales mediadores primarios y secundarios liberados por los mastocitos.)

Activación y desgranulación de los mastocitos

Las membranas plasmáticas de los mastocitos cuentan con receptores de Fc de superficie de gran afinidad (FcεRI) específicos para moléculas de IgE que se proyectan hacia el espacio extracelular. Estas células pueden liberar mediadores químicos que inducen una respuesta localizada denominada **reacción de hipersensibilidad inmediata** o, en casos extremos, una reacción de consecuencias mortales denominada **reacción anafiláctica.** Algunos fármacos, venenos de ciertos insectos, granos de polen y otros antígenos pueden desencadenar estas respuestas del modo que se describe a continuación (v. fig. 6.4):

1. Los mastocitos se **sensibilizan** al unirse a anticuerpos IgE frente a un antígeno determinado a través de sus receptores FcεRI, aunque no responden al antígeno en esta primera exposición.
2. Al entrar en contacto con el tejido conjuntivo por segunda vez, el antígeno se une a las moléculas de IgE presentes en la superficie de los mastocitos, lo que provoca su entrecruzamiento y aproxima a los receptores. De este modo, se estimula la activación de la **adenilato ciclasa** y la **fosfolipasa A_2** por parte de **factores de acoplamiento a receptores.**
3. La **adenilato ciclasa** sintetiza **AMP cíclico,** cuyas concentraciones citosólicas aumentan. Se induce, así, la liberación de **iones de Ca^{++}** desde los compartimentos celulares en los que se almacenan, lo que desencadena la exocitosis de **mediadores preformados** mediante un proceso de desgranulación.
4. La **fosfolipasa A_2** induce la síntesis de **ácido araquidónico,** el cual se transforma en **mediadores secundarios** que pasan de inmediato al espacio extracelular.

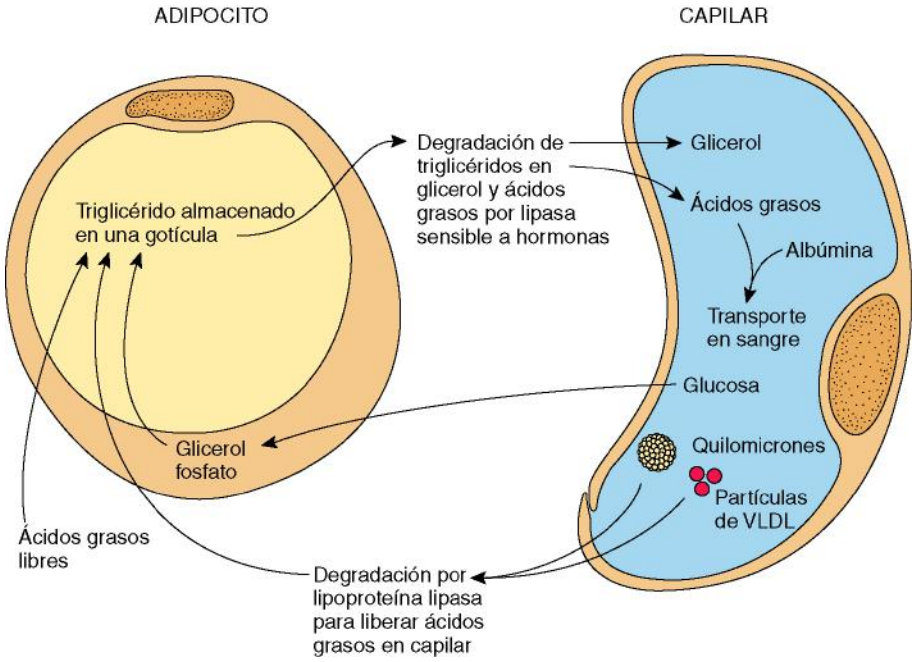


Figura 6.3 Transporte de lípidos entre un capilar y un adipocito. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 119.*)

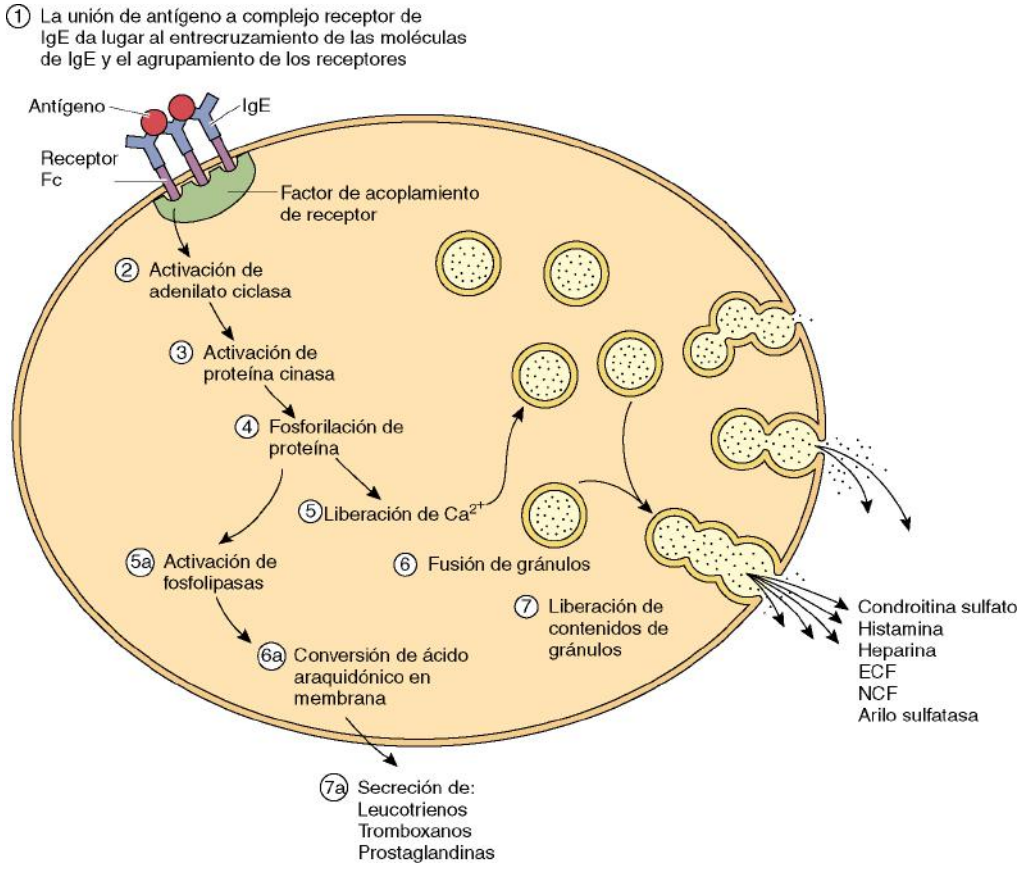

1 La unión de antígeno a complejo receptor de IgE da lugar al entrecruzamiento de las moléculas de IgE y el agrupamiento de los receptores
Antígeno
IgE
Receptor Fc
Factor de acoplamiento de receptor
2 Activación de adenilato ciclasa
3 Activación de proteína cinasa
4 Fosforilación de proteína
5 Liberación de Ca2+
5a Activación de fosfolipasas
6 Fusión de gránulos
7 Liberación de contenidos de gránulos
6a Conversión de ácido araquidónico en membrana
7a Secreción de: Leucotrienos Tromboxanos Prostaglandinas
Condroitina sulfato
Histamina
Heparina
ECF
NCF
Arilo sulfatasa

Figura 6.4 Unión de antígenos y entrecruzamiento de complejos del receptor de IgE en la membrana plasmática de los mastocitos. ECF, factor quimiotáctico de eosinófilos; NCF, factor quimiotáctico de neutrófilos. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 120.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Mastocitos y respuesta inflamatoria

La liberación de mediadores (primarios y secundarios) por parte de los mastocitos (v. tabla 6.3) como respuesta a la acumulación de antígenos en sus IgE de superficie desencadena la secuencia de acontecimientos que se describe a continuación:

1. La **histamina** ejerce una acción vasodilatadora e incrementa la permeabilidad vascular; asimismo, actúa como vasoconstrictor y, además de reducir el diámetro de la luz de los bronquíolos, estimula la producción de mucosidad.
2. El tejido conjuntivo recibe moléculas del **complemento** debido a la extravasación de plasma desde los vasos sanguíneos; las **proteasas neutras** metabolizan el complemento en macromoléculas que intervienen en el proceso inflamatorio.
3. Los **factores quimiotácticos de neutrófilos** y **eosinófilos** reclutan **neutrófilos** y **eosinófilos** hacia el foco de la inflamación; los primeros destruyen microorganismos, mientras que los segundos fagocitan complejos antígeno-anticuerpo y destruyen parásitos.
4. De igual modo, las **bradicininas** incrementan la permeabilidad vascular y producen sensación de dolor en el área de inflamación.
5. Los **leucotrienos C_4, D_4** y **E_4** desempeñan unas funciones semejantes a las de la histamina, si bien ejercen una acción mucho más potente; no están implicados en la producción de mucosidad.
6. La **prostaglandina D_2** origina la contracción de la musculatura lisa de los bronquíolos y potencia la producción de mucosidad.
7. El **factor activador de plaquetas** recluta neutrófilos y eosinófilos hasta el área de inflamación, incrementa la permeabilidad vascular y actúa como broncoconstrictor.
8. El **tromboxano A_2,** el cual se inactiva con gran rapidez al convertirse en tromboxano B_2 ejerce una acción vasoconstrictora e induce la agregación plaquetaria.

Macrófagos

Los **macrófagos,** unas células de morfología irregular y un diámetro comprendido entre 10 y 30 µm, son fagocitos y pertenecen al **sistema fagocítico mononuclear,** un grupo de células derivadas de precursores hematopoyéticos comunes. Los macrófagos se desplazan a lo largo del torrente circulatorio en forma de **monocitos** y maduran para diferenciarse en macrófagos al pasar al tejido conjuntivo. Algunos macrófagos se asientan en el área del organismo a la que acceden al abandonar los vasos sanguíneos y reciben el nombre de **macrófagos residentes (fijos)** (p. ej., las células de Kupffer, las células de Langerhans, las células de polvo, las células de la microglia), mientras que los **macrófagos transitorios (libres)** son aquellos que llevan a cabo sus funciones y después mueren en el área en el que han actuado o bien migran hacia otras regiones.

Algunos macrófagos que han de eliminar partículas de gran tamaño se fusionan entre sí con el fin de desempeñar esta tarea, como los **osteoclastos** y las **células gigantes de cuerpo extraño.** Las membranas celulares de los macrófagos son lisas; sin embargo, cuando se desplazan de forma activa o fagocitan compuestos exógenos o residuos celulares, presentan repliegues. Algunos macrófagos han de ser activados por moléculas de señalización secretadas por linfocitos implicados en la respuesta inmunitaria para realizar sus funciones (v. capítulo 12). El citoplasma de los macrófagos maduros contiene numerosas vacuolas, un aparato de Golgi bien desarrollado, abundantes lisosomas, un gran número de microtúbulos y un RER prominente. Presentan un núcleo denso de morfología arriñonada. Aparte de la fagocitosis de microorganismos invasores y residuos celulares y extracelulares, los macrófagos sintetizan y liberan moléculas de señalización, como el **factor de necrosis tumoral-α** e **IL-1,** además de actuar como **células presentadoras de antígenos** que transportan fragmentos antigénicos en receptores de membrana hasta los linfocitos, los cuales ponen en marcha la respuesta inmunitaria.

CÉLULAS TRANSITORIAS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Células plasmáticas

Las **células plasmáticas,** que derivan de un subgrupo de linfocitos (linfocitos B) activados por contacto con un antígeno, son células ovaladas de gran tamaño (aproximadamente, 20 µm de diámetro) con un núcleo excéntrico denso cuya heterocromatina muestra una configuración típica de *esfera de reloj* o *rueda de carro* (fig. 6.5). El citoplasma de estas células posee un aparato de Golgi y un RER bien desarrollados, ya que participan activamente en la síntesis de **anticuerpos** frente a antígenos. La vida media de estas células comprende de 2 a 3 semanas. Se distribuyen en los tejidos conjuntivos del organismo, aunque son más abundantes en áreas de inflamación crónica y zonas susceptibles a la invasión por antígenos o microorganismos, como la lámina propia del tubo digestivo y las vías respiratorias.

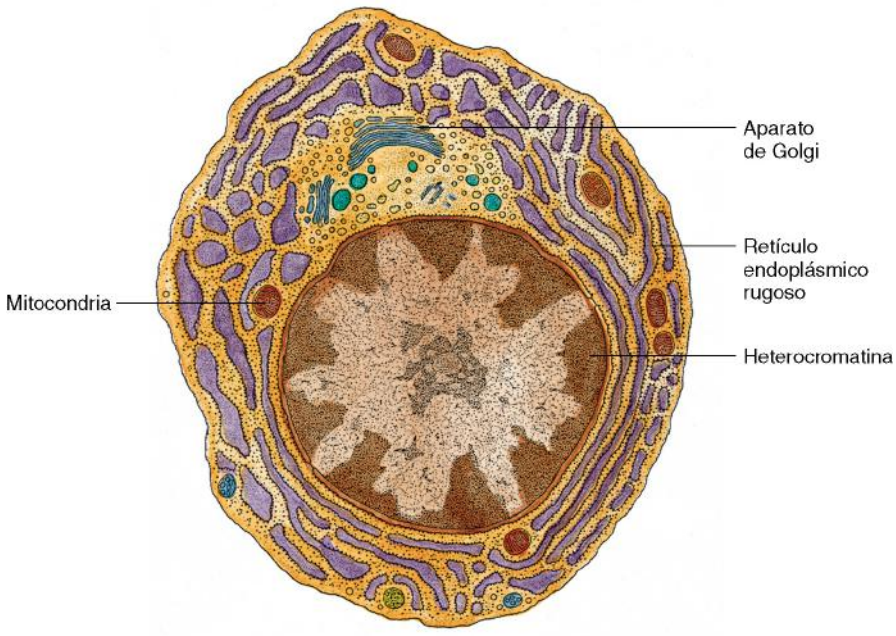


Figura 6.5 Esquema de una célula plasmática basado en una microfotografía. (Tomado de *Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, Saunders, 1971.*)

Tabla 6.3 PRINCIPALES MEDIADORES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS LIBERADOS POR LOS MASTOCITOS

Sustancia	Tipo de mediador	Origen	Acción
Histamina	Primario	Gránulo	Aumenta la permeabilidad vascular, vasodilatación, contracción de musculatura lisa bronquiolar, producción de mucosidad
Heparina	Primario	Gránulo	Anticoagulante que se une a la histamina para inactivarla
Condroitina sulfato	Primario	Gránulo	Se une a la histamina y la inactiva
Arilo sulfatasa	Primario	Gránulo	Inactiva el leucotrieno C_4 para restringir la respuesta inflamatoria
Proteasas neutras	Primario	Gránulo	Escinden las proteínas para activar el complemento (en especial, C3a); potencian la respuesta inflamatoria
Factor quimiotáctico de eosinófilos	Primario	Gránulo	Recluta eosinófilos hacia el área inflamada
Factor quimiotáctico de neutrófilos	Primario	Gránulo	Recluta eosinófilos hacia el área inflamada
Leucotrienos C_4, D_4 y E_4	Secundario	Lípidos de membrana	Vasodilatadora; aumentan la permeabilidad vascular; origina la contracción de musculatura lisa bronquiolar
Prostaglandina D_2	Secundario	Lípidos de membrana	Origina la contracción de musculatura lisa bronquiolar; aumenta la secreción de mucosidad; vasoconstricción
Tromboxano A_2	Secundario	Lípidos de membrana	Origina la agregación plaquetaria, vasoconstricción
Bradicininas	Secundario	Formadas por acción de enzimas incluidas en gránulos	Aumentan la permeabilidad vascular y originan sensación de dolor
Factor activador de plaquetas	Secundario	Activado por la fosfolipasa A_2	Atrae los neutrófilos y eosinófilos; aumenta la permeabilidad vascular y la contracción de musculatura lisa bronquiolar

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 121.*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Leucocitos

Los **leucocitos,** o glóbulos blancos, circulan en el torrente circulatorio y migran al tejido conjuntivo al ser reclutados por citocinas o bien reconocerlas a través de sus receptores de localización (v. fig. 6.4). En los capítulos 10 y 12 se describe con mayor detalle a estas células.

- Los **monocitos** se han abordado en un apartado anterior relativo a los macrófagos.
- Los **neutrófilos** responden al factor quimiotáctico de neutrófilos liberado por los mastocitos y actúan fagocitando y digiriendo bacterias en las reacciones de inflamación aguda. Estas células mueren y pasan a formar parte del pus tras su desgranulación para destruir a las bacterias.
- Los **eosinófilos** acuden al área de inflamación por acción del factor quimiotáctico de eosinófilos sintetizado por los mastocitos y actúan en la inflamación aguda. Destruyen parásitos y fagocitan complejos antígeno-anticuerpo.
- Los **basófilos** son unas células similares a los mastocitos con funciones similares a estos.
- Los **linfocitos** abundan especialmente en las áreas de inflamación crónica.

Clasificación del tejido conjuntivo

Se distinguen tres tipos de tejido conjuntivo. El **tejido conjuntivo embrionario** está restringido a las fases de desarrollo embrionario y fetal, si bien algunos autores estiman que podría incluirse en la categoría de **tejido conjuntivo propiamente dicho,** el cual aparece en todo el organismo. El **tejido conjuntivo especializado** engloba el cartílago, el hueso y la sangre. En la tabla 6.4 se sintetizan las categorías y subcategorías del tejido conjuntivo.

TEJIDO CONJUNTIVO EMBRIONARIO

Se conocen dos tipos de tejido conjuntivo embrionario:

- **Tejido conjuntivo mesenquimatoso,** abunda en el embrión y el feto; se compone de una **sustancia fundamental** gelatinosa rica en **ácido hialurónico y fibras reticulares (fibras de colágeno de tipo II)** en la que se embeben las **células mesenquimatosas**. Estas células son células pluripotenciales con proyecciones relativamente largas en varias direcciones que se alejan del cuerpo celular. Cada célula mesenquimatosa posee un núcleo ovoide único de tinción pálida con un nucléolo bien definido que se rodea de finas fibras de cromatina. Las células mesenquimatosas tan solo están presentes en algunas regiones del organismo adulto.
- **Tejido conjuntivo mucoso,** aparece por debajo de la epidermis del embrión y en el cordón umbilical, se compone de una sustancia fundamental rica en ácido hialurónico que alberga a fibroblastos y fibras delgadas de colágeno de tipos I y III. En el cordón umbilical, este tejido recibe el nombre de **gelatina de Wharton**.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Las personas aquejadas de **rinitis polínica** presentan edema localizado y tumefacción de la mucosa nasal, lo que impide la respiración y origina la sensación de *taponamiento*. Estos síntomas se deben a la liberación de histamina por parte de los mastocitos de la mucosa nasal, lo cual incrementa la permeabilidad de los vasos sanguíneos de pequeño calibre y produce edema localizado. La disnea suele acompañarse de **asma** como consecuencia de la liberación de **leucotrienos** en los pulmones, que provoca **broncoespasmo.**

Normalmente, la desgranulación de los mastocitos es una reacción localizada que produce una respuesta inflamatoria leve típica. Sin embargo, los sujetos **hiperalérgicos** presentan un riesgo de **anafilaxia sistémica** tras la reexposición a un alérgeno (p. ej., picadura de abeja). Esta nueva exposición, que da lugar a una reacción de hipersensibilidad inmediata grave y sistémica, recibe el nombre de **choque anafiláctico.** Los síntomas aparecen inmediatamente después o pasados unos minutos y la muerte puede sobrevenir en el plazo de unas horas en ausencia de tratamiento. La sintomatología engloba una disminución rápida de la tensión arterial y disnea. Se recomienda a estos individuos que porten una pulsera médica, ya que alerta al profesional médico de la necesidad de administrar un tratamiento farmacológico sin demora.

Por lo general, el líquido extracelular presente en los tejidos regresa a los capilares directamente o bien es recogido por los vasos linfáticos, desde los cuales retorna al torrente circulatorio. Este líquido se acumula en el tejido conjuntivo laxo durante la respuesta inflamatoria, lo que impide su retorno a los vasos sanguíneos. Esta alteración origina un **edema** (tumefacción extensa), que puede deberse a la liberación de cantidades excesivas de histamina y leucotrienos C_4 y D_4, unas moléculas sintetizadas por los mastocitos que incrementan la permeabilidad capilar. De igual modo, el edema puede deberse a obstrucciones en las venas o los vasos linfáticos.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Se distinguen dos tipos de **obesidad en el adulto:**

- **Obesidad hipertrófica,** debida a un desequilibrio entre el aporte calórico y el gasto de energía que da lugar a la acumulación y el almacenamiento de lípidos en adipocitos uniloculares que llegan a cuadriplicar su tamaño.
- **Obesidad hipercelular (hiperplásica)**, debida a un exceso de población de adipocitos. Los adipocitos maduros no sufren mitosis, pero sus precursores sí lo hacen durante un breve período del desarrollo posnatal. Se dispone de datos que indican que la sobrealimentación del recién nacido, incluso durante varias semanas, provoca la proliferación de las células precursoras de los adipocitos, lo que da lugar a un aumento anómalo de sus poblaciones y obesidad hiperplásica que podría iniciarse en la niñez. Los lactantes con sobrepeso tienen una probabilidad dos o tres veces mayor de padecer obesidad en la vida adulta que los niños con peso normal.

Los tumores localizados en el tejido adiposo pueden ser benignos o malignos. Los **lipomas** son tumores benignos de los adipocitos, mientras que los **liposarcomas** son lesiones malignas de los adipocitos o sus precursores. Los liposarcomas representan una entidad frecuente, de modo que en EE. UU. se diagnostican alrededor de 2.000 nuevos casos cada año. Se conocen tres tipos de liposarcoma:

- **Liposarcoma bien diferenciado o desdiferenciado** (aproximadamente, el 50% de los casos; representa el tipo más frecuente), el cual se desarrolla en forma de un masa indolora de gran tamaño localizada en la cavidad abdominal o una extremidad. El tratamiento de elección es quirúrgico y la tasa de recidiva en la región abdominal se sitúa entre el 70 y el 80%. La variante «desdiferenciada» es la más agresiva, si bien no se considera un sarcoma de grado alto.
- **Liposarcoma de células mixoides** o **redondas** (alrededor del 40%).
- **Liposarcoma pleomorfo** (el 10%; es el tipo menos frecuente), el cual afecta a una extremidad, es agresivo y puede diseminarse a otras regiones, como el pulmón y las partes blandas.

Dos grupos de hormonas rigen la acumulación de lípidos: las hormonas responsables del **control del peso a corto plazo**, grelina y el péptido YY, y las implicadas en el **control del peso a largo plazo,** leptina e insulina.

- Las **células P/D1** del epitelio gástrico y el páncreas sintetizan la **grelina,** la cual induce una sensación de apetito, mientras que las **células L** del revestimiento epitelial del íleon y el colon fabrican el **péptido YY,** que induce una sensación de saciedad. La falta de sueño da lugar a un aumento de las concentraciones de grelina e induce sensación de apetito.
- La **leptina,** sintetizada por los adipocitos del tejido adiposo blanco, las células ováricas y los miocitos, se une a receptores de células pertenecientes al **«centro del apetito»** del **hipotálamo** e induce sensación de saciedad. Algunos sujetos presentan resistencia a la leptina y pueden padecer obesidad mórbida a pesar de unas concentraciones séricas elevadas de esta hormona. El tratamiento de estos pacientes con leptina humana recombinante se ha asociado a una elevada eficacia. La **insulina** incrementa la cantidad de lípidos almacenados en los adipocitos uniloculares del tejido adiposo blanco al inducir la conversión de glucosa en triglicéridos en estas células.

Tabla 6.4 CLASIFICACIÓN DEL TEJIDO CONJUNTIVO

A. Tejido conjuntivo embrionario
   1. Tejido conjuntivo mesenquimatoso
   2. Tejido conjuntivo mucoso
B. Tejido conjuntivo propiamente dicho
   1. Tejido conjuntivo laxo (areolar)
   2. Tejido conjuntivo denso
      a. Tejido conjuntivo irregular denso
      b. Tejido conjuntivo regular denso
         (1) Colagenoso
         (2) Elástico
   3. Tejido reticular
   4. Tejido adiposo
C. Tejido conjuntivo especializado
   1. Cartílago
   2. Hueso
   3. Sangre

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 126.*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TEJIDO CONJUNTIVO PROPIAMENTE DICHO

El tejido conjuntivo propiamente dicho puede dividirse en cuatro tipos principales: tejido conjuntivo laxo, tejido conjuntivo denso, tejido reticular y tejido adiposo, cada uno de los cuales presenta rasgos y funciones distintivas.

Tejido conjuntivo laxo (areolar)

La matriz extracelular del **tejido conjuntivo laxo (areolar)** está formada por una red irregular de **fibras de colágeno de tipos I y III** en la que aparecen algunas **fibras elásticas** delgadas y largas, todas las cuales se embeben en una **sustancia fundamental** gelatinosa. Las células que integran el tejido conjuntivo propiamente dicho también se hallan en el tejido conjuntivo laxo sano y reciben sus nutrientes del **líquido extracelular** que se extravasa de las abundantes arteriolas y la cara arterial de los lechos capilares, se percola a través de la sustancia fundamental y regresa a la cara venosa de los lechos capilares y la tupida red de vénulas y vasos linfáticos. El tejido conjuntivo laxo está presente por debajo de la piel y envuelve a los haces neurovasculares.

Tejido reticular

El **tejido reticular,** que contiene principalmente fibras de colágeno de tipo III, conforma el marco reticular de algunos órganos, como el hígado, el bazo, la médula ósea, el músculo liso, el tejido adiposo y los ganglios linfáticos. Los fibroblastos suelen encargarse de la síntesis de las fibras reticulares, aunque son las células del músculo liso las que fabrican las fibras de colágeno de tipo III en ese tejido.

Tejido conjuntivo denso

En el tejido conjuntivo denso, las fibras son mucho más abundantes y las células más escasas que en el laxo. El tejido conjuntivo denso se divide en regular e irregular con arreglo a la precisión de la disposición de las fibras que lo integran:

- Los haces de fibras de colágeno de tipo I del **tejido conjuntivo colagenoso denso irregular** se disponen de manera aparentemente aleatoria, lo que confiere a este tejido gran flexibilidad y elasticidad, además de resistencia a las fuerzas de tensión. El tejido conjuntivo colagenoso denso irregular forma la dermis de la piel, las cápsulas de un gran número de órganos y las vainas de tejido conjuntivo de los nervios y los vasos sanguíneos de gran calibre.
- El **tejido conjuntivo denso regular** se subdivide en dos grupos, colagenoso y elástico, en función de cuáles sean las fibras predominantes en el mismo.
  - **Tejido conjuntivo colagenoso regular denso,** el cual constituye los tendones, las aponeurosis y los ligamentos. Está formado mayoritariamente por haces gruesos de fibras de colágeno de tipo I orientados en paralelo y empaquetados de tal manera que apenas contienen sustancia fundamental y fibroblastos comprimidos entre ellos.
  - **Tejido conjuntivo elástico regular denso,** formado por haces de fibras elásticas muy empaquetados dispuestos en paralelo entre los cuales aparecen fibroblastos. Este tejido forma láminas perforadas, como en la membrana fenestrada de la aorta, o bien haces cortos y gruesos, como en el ligamento nucal de la columna vertebral.

Tejido adiposo

Se distinguen dos clases de **tejido adiposo** con arreglo al tipo de adipocitos presentes en el mismo: adipocitos uniloculares del tejido adiposo blanco o adipocitos multiloculares del tejido adiposo pardo. El tejido adiposo pardo se forma a lo largo del desarrollo prenatal, mientras que el blanco lo hace en el período posnatal.

- El **tejido adiposo pardo (multilocular)** presenta una organización más lobular que el tejido adiposo blanco y, a diferencia de este, las fibras nerviosas inervan tanto a los vasos sanguíneos como a los adipocitos multiloculares. Se cree que este tejido únicamente está presente en embriones y neonatos en el ser humano; después del nacimiento, las gotitas de grasa se unen hasta formar una sola gota. Los adipocitos multiloculares aparecen de nuevo en algunas personas de edad avanzada afectadas por enfermedades de desgaste.
- El **tejido adiposo blanco (unilocular)** se compone de adipocitos uniloculares (fig. 6.6) agrupados en lóbulos divididos por tabiques incompletos de tejido conjuntivo a través de los cuales recibe su inervación e irrigación. La irrigación vascular forma amplios lechos capilares en el interior de los lóbulos, de modo que cada adipocito establece una estrecha relación con los capilares cercanos. Además de localizarse en el tejido conjuntivo subcutáneo, el epiplón, los mesenterios y las nalgas, existe una acumulación de tejido adiposo blanco que depende del sexo. En la mujer, aparece en las mamas, las caderas y los muslos, mientras que en el varón destaca en el cuello, los hombros y las caderas.

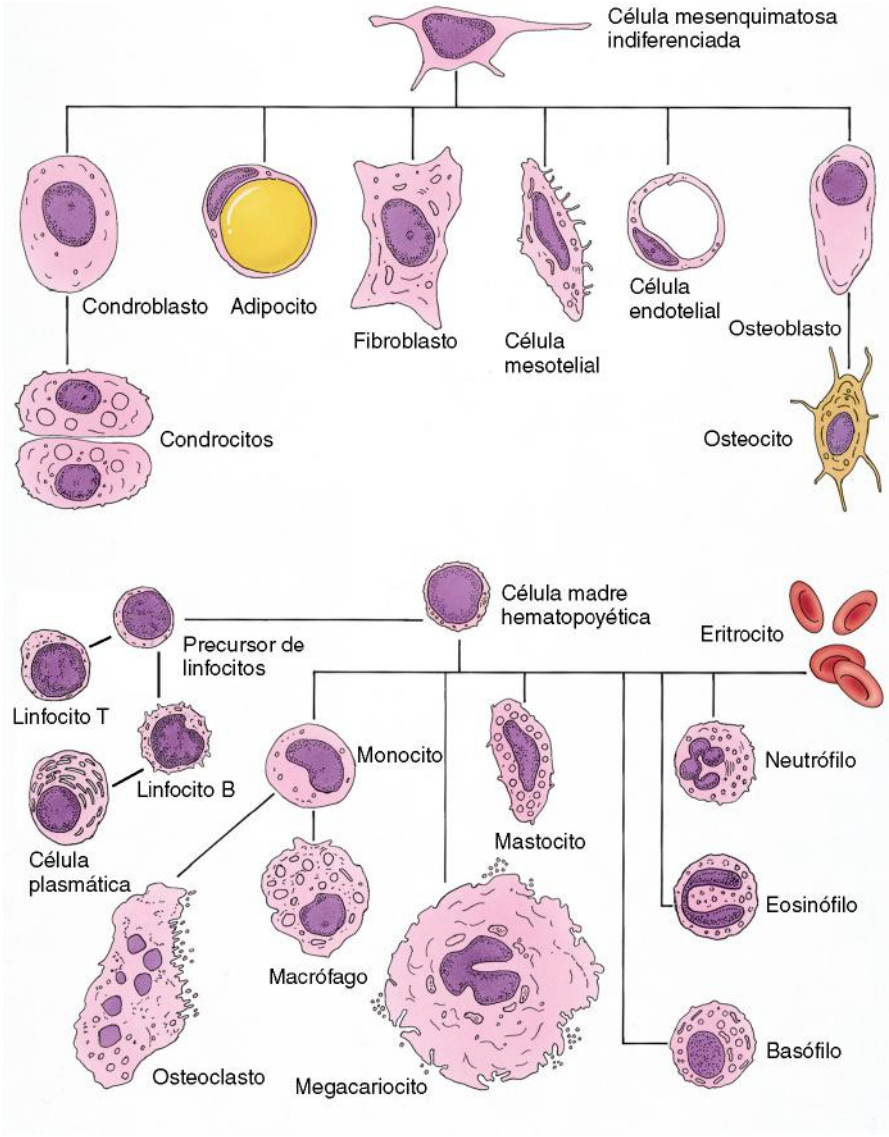


Figura 6.6 Origen de las células del tejido conjuntivo. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 112.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Los adipocitos multiloculares son muy abundantes en los animales que hibernan. Al recibir la señal adecuada (liberación de noradrenalina por parte de las fibras nerviosas que sinaptan con ellos), estas células generan calor para despertar al animal del estado de hibernación. La capacidad de producción de calor de los adipocitos del tejido adiposo se sustenta en la actividad de una proteína transmembrana mitocondrial, llamada **proteína de desacoplamiento 1 (UPC-1)** o **termogenina,** exclusiva de este tipo células. En lugar de permitir el flujo de protones a través del complejo enzimático de la sintetasa de trifosfato de adenosina (ATP), dirige el flujo retrógrado de protones y desacopla la oxidación de la fosforilación. De este modo, el flujo protónico no genera ATP, sino que se disipa y produce calor. La sangre de la profusa red vascular del tejido adiposo pardo se distribuye por todo el organismo, como consecuencia de lo cual aumenta su temperatura corporal y despierta de su estado de hibernación.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

7 CARTÍLAGO Y HUESO

El cartílago y el hueso son los dos tipos de tejido conjuntivo especializado que se tratan en este capítulo. El cartílago es una estructura lisa y firme con una matriz flexible, mientras que el hueso está formado por una matriz calcificada que lo hace inflexible. Las células del cartílago y el hueso quedan embebidas en la matriz a medida que la van secretando. El cartílago y el hueso se relacionan íntimamente por su capacidad de resistencia al estrés y el soporte de los distintos elementos que integran el organismo; de igual modo, el cartílago hialino se fabrica en primer lugar durante el desarrollo embrionario para formar la estructura sobre la que se sintetizarán los huesos largos. El cartílago se reabsorbe mediante un proceso conocido como **formación endocondral de hueso** conforme se sintetiza el hueso. La formación de la mayor parte de los huesos del esqueleto se sustenta en un proceso conocido como **formación intermembranosa de hueso,** en el cual se construye tejido óseo en el interior de una vaina membranosa en ausencia de un molde cartilaginoso.

TÉRMINOS CLAVE

- **Cartílago hialino**
- **Cartílago elástico**
- **Matriz ósea**
- **Células óseas**
- **Sistemas laminares**
- **Formación ósea**
- **Remodelación ósea**
- **Reparación ósea**

Cartílago

Las células del cartílago, denominadas **condroblastos** y **condrocitos**, secretan una **matriz extracelular** de **glucosaminoglucano** y **proteoglucanos** que se refuerza con fibras colagenosas y elásticas. A lo largo del proceso de secreción, los condroblastos quedan incluidos en la matriz que fabrican y se convierten en condrocitos que ocupan pequeñas cavidades denominadas **lagunas.** El cartílago carece de irrigación, por lo que sus nutrientes difunden a través de la matriz desde los vasos sanguíneos del tejido conjuntivo que lo rodea, conocido como **pericondrio.** Gracias a su flexibilidad y resistencia a la compresión, el cartílago es capaz de:

- Absorber choques.
- Recubrir las superficies de la mayoría de las articulaciones óseas; su superficie lisa elimina las fuerzas de fricción asociadas a su movimiento.

Se distinguen tres tipos de cartílago en función del tipo de fibras presente en su matriz (fig. 7.1 y tabla 7.1):

- El **cartílago elástico** se asemeja al cartílago hialino, si bien contiene fibras elásticas gruesas en su matriz que le confieren una coloración amarillenta opaca y un mayor grado de flexibilidad. Existen otras tres diferencias leves entre ambos tejidos: los condrocitos del cartílago elástico son más numerosos y grandes que los del hialino, y la matriz de aquel es menos abundante que la de este. El cartílago elástico aparece en los pabellones auditivos, la laringe, la epiglotis y las trompas auditivas externa e interna.
- El **fibrocartílago** no se rodea de un pericondrio; presenta una estructura semejante a la de los tendones, ya que está formado por gruesos haces paralelos de fibras de colágeno de tipo I inmersas en una matriz escasa. La matriz de este tipo de cartílago se compone fundamentalmente de dermatano sulfato y condroitina sulfato y embebe a los condrocitos pequeños alojados entre dichos haces. A menudo, la formación de fibrocartílago obedece a la aplicación de fuerzas de tensión excesivas en los tendones; los fibroblastos se diferencian en condrocitos que sintetizan matriz, de modo que el tendón se convierte en fibrocartílago para resistir las potentes fuerzas de tensión a las que está sometido. El fibrocartílago aparece en los discos articulares, los discos intervertebrales, la sínfisis púbica y en las áreas de anclaje de tendones y ligamentos al hueso.
- El **cartílago hialino** se halla en todo el organismo, como en las articulaciones de las costillas y el esternón, la estructura de las vías respiratorias en el aparato respiratorio, y la estructura de la laringe y gran parte de la nariz. Este tejido recubre, además, las superficies de las articulaciones óseas. Las placas epifisarias de los extremos de los huesos largos se componen de este tipo de cartílago. El cartílago hialino que se fabrica a lo largo del desarrollo embrionario constituye la estructura sobre la cual se construirá el hueso en la formación endocondral de hueso.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

A pesar de que el fibrocartílago es un tejido muy resistente, en ocasiones las fuerzas que soporta la columna vertebral pueden ser de tal magnitud que provocan la herniación o la rotura de algún disco intervertebral. Estas alteraciones suelen ser muy dolorosas como consecuencia de la presión ejercida por el disco herniado sobre los nervios raquídeos. La herniación y la rotura de los discos se producen más a menudo en las caras posteriores de la región lumbar.

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

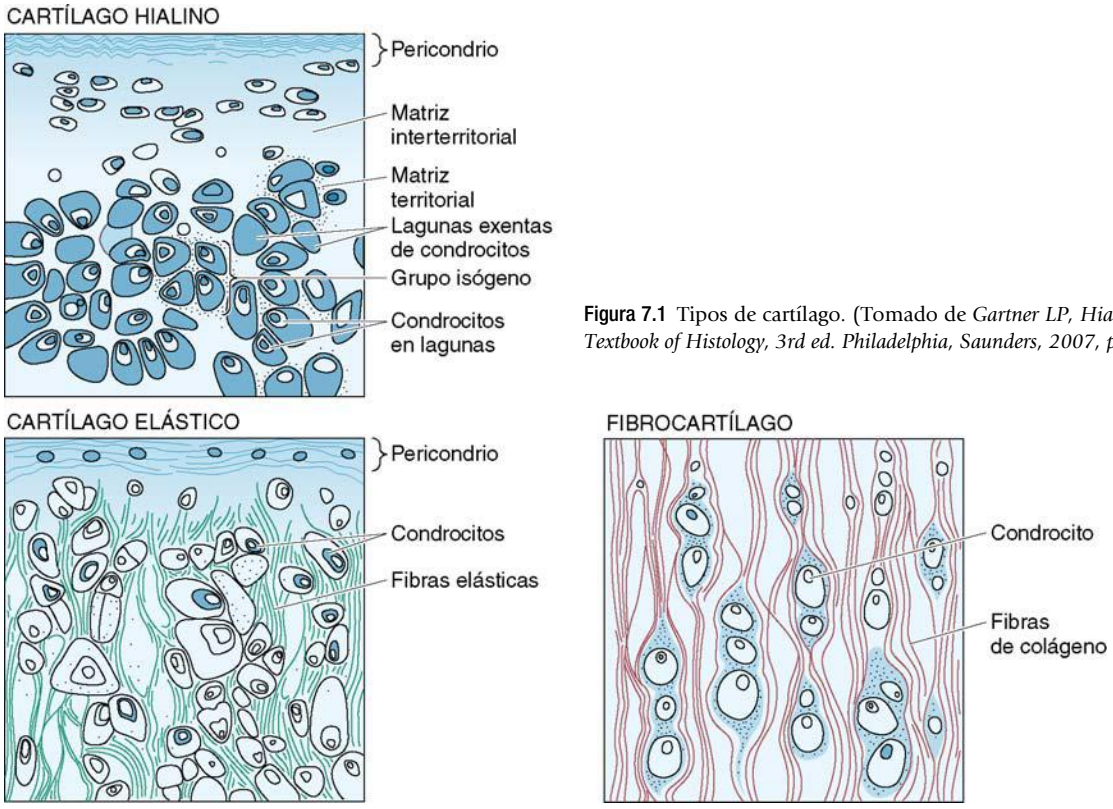


Figura 7.1 Tipos de cartílago. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 132.*)

Tabla 7.1 TIPOS DE CARTÍLAGO

Tipo	Características	Pericondrio	Localización
Hialino	Colágeno de tipo II, matriz basófila, condrocitos generalmente agrupados	Presente en la mayoría de las regiones	Extremos articulares de huesos largos, nariz, laringe, tráquea, bronquios, extremos ventrales de costillas
Elástico	Colágeno de tipo II, fibras elásticas	Presente	Pabellones auditivos, paredes del canal auditivo, trompa auditiva, epiglotis, cartílago cuneiforme de laringe
Fibrocartílago	Colágeno de tipo I, matriz acidófila, condrocitos organizados en filas paralelas entre haces de fibras de colágeno	Ausente	Discos intervertebrales, discos articulares, sínfisis púbica, inserción de algunos tendones

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd Ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 133.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

HISTOGENIA Y CRECIMIENTO DEL CARTÍLAGO HIALINO

Las células mesenquimatosas cercanas a las áreas en las que se formará cartílago se agrupan en **centros de condrificación**, expresan el gen ***Sox9*** y se diferencian en **condroblastos.** Estas células recién formadas secretan la matriz cartilaginosa alrededor de los condroblastos, cada uno de los cuales queda atrapado en un espacio denominado **laguna** (fig. 7.2). Estas células, que aún mantienen la capacidad de división, reciben el nombre de **condrocitos.**

- Durante el proceso de **crecimiento intersticial** de cartílago, la división del condrocito origina dos o cuatro células, llamadas **grupos isógenos,** en el seno de las lagunas. Conforme secretan matriz las células que integran cada uno de estos grupos, la laguna se divide en dos o cuatro compartimentos, los condrocitos se separan unos de otros y el tamaño del cartílago va aumentando.
- Otras células mesenquimatosas que rodean al cartílago en formación se diferencian en fibroblastos, los cuales dan lugar a un tejido conjuntivo vascular denso, el **pericondrio**, que consta de dos capas:
  - La **capa fibrosa externa,** fabricada con tejido fibroso, alberga a los fibroblastos y posee una irrigación profusa.
  - La **capa celular interna** se compone de **células condrógenas** en mitosis activa que se diferencian en condroblastos.
- Los **condroblastos** de la capa interna del pericondrio sintetizan una matriz en la periferia del cartílago mediante **crecimiento aposicional.** Este proceso representa el principal método de crecimiento del tejido cartilaginoso, con excepción de aquellas regiones carentes de este tejido (como las articulaciones articulares y las placas epifisarias de los huesos largos).

Las células condrógenas no solamente se diferencian en condroblastos, sino que pueden dar lugar a unos precursores óseos conocidos como *células osteoprogenitoras.* Varias hormonas y vitaminas influyen en el crecimiento y el desarrollo del cartílago hialino (tabla 7.2).

MATRIZ DEL CARTÍLAGO HIALINO

El colágeno de tipo II constituye uno de los componentes más importantes de la matriz (el 40% de su peso seco, acompañado de algunas fibras de colágeno de tipos IX, X y XI), mientras que la proporción restante corresponde a glucoproteínas (condroitina-4-sulfato, condroitina-6-sulfato y heparano sulfato), proteoglucanos (condronectina) y líquido extracelular. Se distinguen dos regiones especializadas en la matriz:

- **Matriz territorial,** que rodea a cada una de las lagunas.
- **Matriz interterritorial,** que constituye la matriz que se encuentra entre las otras matrices. En la matriz territorial apenas aparecen fibras de colágeno y son abundantes los condroitina sulfatos, mientras que la interterritorial es rica en fibras de colágeno y presenta una cantidad menor de proteoglucanos.
- La **cápsula pericelular,** una estrecha banda de matriz territorial, remeda la lámina basal y se encuentra en contacto directo con los condrocitos, a los que podría proteger de daños físicos.

La matriz del cartílago posee un gran número de **agrecanos,** unas moléculas de proteoglucanos de elevado peso molecular cuyos centros proteicos establecen enlaces covalentes con glucosaminoglucanos. Muchas de ellas se unen a moléculas de **ácido hialurónico,** lo que da lugar a enormes **complejos de agrecano** de carga negativa y una longitud de 3 a 4 µm que atraen iones de Na^+ debido a dicha carga. Esta capa de iones de carga positiva atrae a las moléculas de agua, que forman una cubierta hidratada sobre los complejos de agrecano a la que cartílago hialino debe su elevado contenido hídrico (aproximadamente, el 80%) y su capacidad de resistencia a la compresión. Además de formar enlaces electrostáticos con la matriz, las **fibras de colágeno de tipo II** incluidas en ella resisten a las fuerzas de tensión. La glucoproteínas de adhesión **condronectina** posee sitios de unión a las células del cartílago, las fibras de tipo II y los elementos que integran los complejos de agrecano, de modo que favorece la adhesión de los distintos componentes celulares y extracelulares de este tejido. La textura lisa de la superficie del cartílago hialino y su capacidad de resistencia a las fuerzas de compresión y tensión lo convierten en un material ideal para recubrir las superficies articulares de los huesos largos.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Los condrocitos del cartílago hialino que se hipertrofian y mueren crean una matriz calcificada que provoca la degeneración del cartílago. Esta secuencia de acontecimientos de degradación del cartílago hialino sucede normalmente en la formación endocondral de hueso; sin embargo, estas etapas forman parte del patrón normal de envejecimiento que da lugar a artralgias agudas y crónicas y movilidad reducida. La regeneración del cartílago se da principalmente en los niños, siendo muy limitada en adultos mayores; cuando está activa, las células condrógenas migran desde el pericondrio hacia la lesión. La lesión se rellena de cartílago de nueva formación cuando sus dimensiones no son grandes; de lo contrario, se forma tejido colagenoso denso para ocupar el espacio dañado.

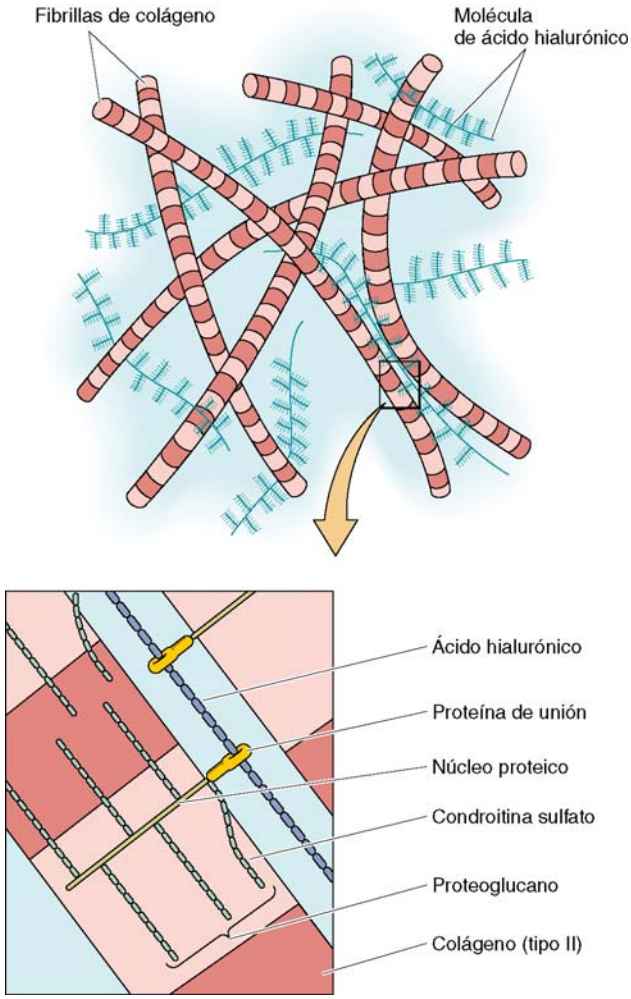


Figura 7.2 Diagrama de la matriz extracelular. *Arriba*, imagen de bajo aumento en la que se observa el bandeado de las fibras de colágeno con proteoglucanos adheridos. *Abajo*, glucosaminoglucanos unidos al núcleo proteico y proteínas de unión que los anclan al ácido hialurónico para crear unas enormes macromoléculas con un peso molecular de cientos de millones de daltons. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 72.*)

Tabla 7.2 EFECTOS DE HORMONAS Y VITAMINAS SOBRE EL CARTÍLAGO HIALINO

Sustancia	Efectos
Hormonas	
Tiroxina, testosterona y somatotropina (a través de factores de crecimiento insulinoides)	Estimulan el crecimiento del cartílago y la formación de la matriz
Cortisona, hidrocortisona, y estradiol	Inhiben el crecimiento del cartílago y la formación de la matriz
Vitaminas	
Hipovitaminosis A	Reduce la anchura de las placas epifisarias
Hipervitaminosis A	Acelera la osificación de las placas epifisarias
Hipovitaminosis C	Inhibe la síntesis de la matriz y deforma la estructura de las placas epifisarias; produce escorbuto
Ausencia de vitamina D, que origina hipoabsorción de calcio y fósforo	Proliferación normal de condrocitos, pero la calcificación de la matriz es deficiente; origina raquitismo

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 135.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hueso

El **hueso,** el tercer tejido más duro, está sometido a una continua remodelación mediante resorción como respuesta a la presión y osteogenia como respuesta a la tensión.

- El esqueleto óseo no se limita a sostener al organismo, sino que también configura una armadura defensiva que protege a los órganos vitales, como el cerebro y la médula espinal.
- Los músculos esqueléticos se unen a los huesos a través de las articulaciones y hacen posible el movimiento relativo de las distintas partes del organismo y el desplazamiento del mismo.
- Prácticamente la totalidad del calcio se almacena en el esqueleto óseo, el cual puede liberarse del esqueleto para mantener unas concentraciones hemáticas equilibradas.
- Asimismo, en la **cavidad medular** del hueso se aloja la **médula ósea,** la cual se ocupa de la **hematopoyesis.**

La superficie externa del hueso se recubre de tejido conjuntivo blando, el **periostio,** el cual consta de dos capas:

- Una **capa fibrosa externa** formada por tejido conjuntivo colagenoso denso irregular.
- Una **capa celular interna con capacidad osteogénica**, que alberga **células osteoprogenitoras** (células osteogénicas), **osteoblastos** y, a veces, **osteoclastos**.

Las cavidades medulares están tapizadas de **endostio,** una delgada capa celular formada por células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteoclastos en ocasiones, y elementos aislados de tejido conjuntivo.

La **matriz ósea** se compone de elementos orgánicos e inorgánicos:

- El calcio y el fósforo representan la mayoría de los componentes inorgánicos (alrededor del 65% del peso seco). Casi todo el calcio y el fósforo aparecen en forma de **cristales de hidroxiapatita** [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] que se distribuyen en los espacios intersticiales que separan las fibras de colágeno de tipo I y se alinean a lo largo de las mismas. Los cristales atraen agua, que crea una **cubierta de hidratación** que facilita el intercambio iónico con el líquido extracelular.
- El colágeno de tipo I, el componente principal de la fracción orgánica, constituye entre el 80 y el 90% de la misma. La mayor parte de los restantes componentes orgánicos se hallan en forma de **complejos de agrecano;** aparecen, asimismo, **osteocalcina, osteopontina, sialoproteínas óseas** y **glucoproteínas adhesivas.** Estas últimas favorecen la adhesión de las proteínas de la matriz ósea a los cristales de hidroxiapatita y las integrinas presentes en las membranas plasmáticas de las células óseas.

CÉLULAS DEL HUESO

El hueso se compone de cuatro clases de células, las tres primeras (células osteoprogenitoras, osteoblastos y osteocitos) pertenecen al mismo linaje celular, mientras que la cuarta (osteoclastos) proviene de precursores monocíticos (fig. 7.3).

- Las **células osteoprogenitoras** se encuentran en la capa celular interna del periostio; revisten los canales de Havers y las cavidades medulares. Estas células proliferan y expanden la población de células osteoprogenitoras y **osteoblastos** cuando la tensión de oxígeno es elevada o bien **células condrógenas** cuando es baja.
- La **formación de osteoblastos** depende de la presencia de **proteínas morfógenas de hueso** y **factor transformador de crecimiento** β. Los osteoblastos forman una capa de células que secretan los elementos orgánicos de la matriz ósea, así como las moléculas de señalización, los receptores para la activación del ligando del factor nuclear kappa β **(RANKL)** y el factor estimulador de colonias de macrófagos **(M-CSF).** Conforme fabrican la matriz, los osteoblastos emiten delgadas proyecciones que entran en contacto con las proyecciones de otros osteoblastos cercanos y crean **uniones gap** con estos. Los osteoblastos quedan atrapados en la matriz que se acumula alrededor de ellos; se denominan **osteocitos** y el espacio que ocupan en dicha matriz recibe el nombre de **laguna.** Además de sintetizar matriz ósea y diferenciarse en osteocitos, los osteoblastos intervienen en la calcificación de la matriz. Al terminar la formación del hueso, su superficie externa conserva una capa de osteoblastos inactivos que han dejado de sintetizar matriz y presentan una morfología aplanada; estas células se llaman **células de revestimiento del hueso**. Una delgada capa de matriz no calcificada separa a estas células de los osteocitos, llamada **osteoide**, separa a estas células y a los osteocitos de la matriz calcificada. De ser necesario, las células que tapizan el hueso pueden activarse de nuevo para sintetizar matriz ósea. Las membranas plasmáticas de los osteoblastos están dotadas de **integrinas** y **receptores de la hormona paratiroidea (PTH)**; la primera facilita la adhesión de los osteoblastos a los componentes de la matriz ósea, mientras que la última desencadena la secreción de RANKL y **factor estimulador de osteoclastos** por parte de los osteoblastos tras unirse a dicha hormona. La proteína RANKL

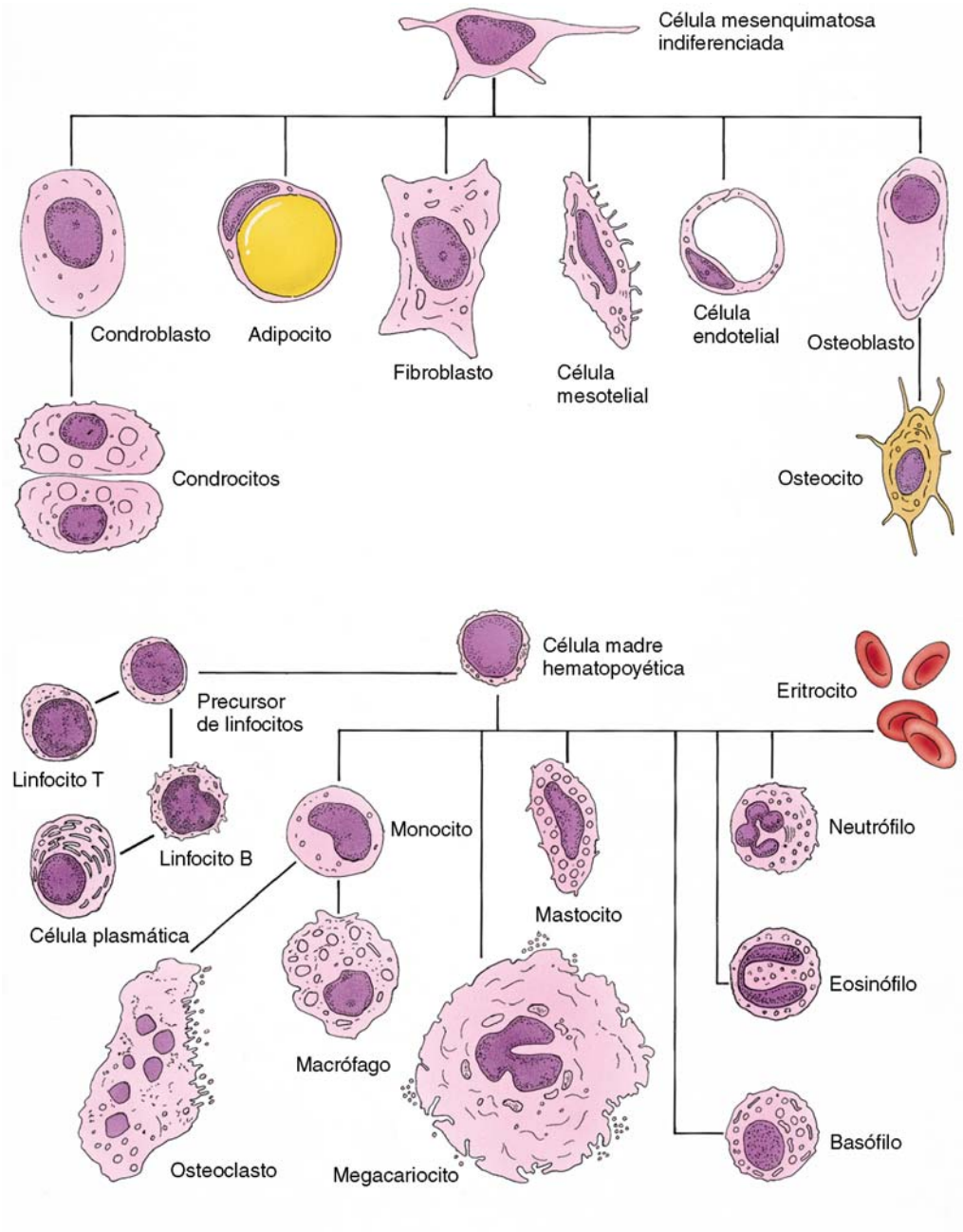


Figura 7.3 Origen de las células del tejido conjuntivo (v. osteoblastos, osteocitos y osteoclastos). (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 112.*)

favorece la diferenciación de los **preosteoclastos** en **osteoclastos,** mientras que el factor estimulador de osteoclastos induce la actividad de resorción ósea en esta población celular. No obstante, los osteoblastos han de eliminar previamente el osteoide de la superficie del hueso para permitir el acceso de los osteoclastos al hueso calcificado.

- Los **osteocitos** se encuentran en las lagunas del hueso y sus delgadas **proyecciones osteocíticas** se extienden a través de los **canalículos**, unos delgados canales presentes en la matriz calcificada, y entran en contacto con osteocitos adyacentes; forman **uniones gap** con las proyecciones de otros osteocitos y osteoblastos con el fin de facilitar la comunicación de las células que integran el tejido óseo. El líquido extracelular rellena los **espacios periosteocíticos** y los canalículos y aporta nutrientes y moléculas de señalización a las células del hueso, además de eliminar productos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

desecho y moléculas de señalización secretadas por estas células. Estos espacios contienen más de 1 l de líquido extracelular al que los osteocitos pueden secretar hasta 20 g de calcio en un breve espacio de tiempo.

- Los **osteoclastos,** procedentes del **sistema fagocítico mononuclear,** son células de gran tamaño (diámetro, 150 µm) multinucleadas (≤ 50 núcleos) encargadas de la resorción ósea y que presentan numerosos receptores de membrana, como el **receptor del factor estimulador de osteoclastos 1,** el **receptor de calcitonina** y **RANK**. Los osteoblastos estimulados por la **PHT activan** la resorción ósea por los osteoclastos, que es *inhibida* por la unión de la **calcitonina** a **receptores de calcitonina** presentes en su membrana plasmática. El **M-CSF,** secretado por los osteoblastos, se une a **receptores de M-CSF** presentes en las células precursoras de osteoclastos, como consecuencia de lo cual estimulan su proliferación y la expresión de receptores de **RANK** en sus membranas celulares. De manera simultánea, los osteoblastos expresan receptores para RANK, **RANKL**, a través de los cuales se unen los precursores de los osteoclastos a los osteoblastos.
  - La interacción de RANK con RANKL induce la **trimerización** de aquella en la superficie de las células precursoras de osteoclastos, lo que activa a las moléculas adaptadoras para poner en marcha la transcripción.
  - Los factores nucleares sintetizados convierten al precursor *mononucleado* de osteoclastos en un ***osteoclasto multinucleado*** inactivo que se separa del osteoblasto.
  - Asimismo, los osteoblastos fabrican **osteoprotegerina (OPG),** un ligando caracterizado por una gran afinidad a RANKL, que impide su unión a RANK y la asociación del precursor de osteoclastos con un osteoblasto, lo que evita la formación de osteoclastos.
  - En presencia de **PTH,** los osteoblastos producen un número mayor de moléculas de RANKL que de OPG, de tal modo que favorecen la **osteoclastogenia** (desarrollo de osteoclastos).
  - Los osteoclastos inactivos expresan **integrinas $\alpha_v\beta_3$,** a través de las cuales pueden adherirse a la superficie del hueso.
  - Tras la eliminación del osteoide de la superficie ósea por parte de los osteoblastos, estas células migran y son sustituidas por osteoclastos inactivos que se convierten en células activas al unirse a dicha superficie. Los osteoclastos activos se alojan en unas depresiones someras localizadas en la superficie ósea, las **lagunas de Howship.**

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **fosfatasa alcalina** es una enzima muy abundante en las membranas celulares de los osteoblastos. Cuando se secreta hueso, estas células secretan concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina que provocan un aumento de sus concentraciones hemáticas. La valoración de las concentraciones hemáticas de esta enzima permite controlar la formación de hueso.

Los osteoclastos activos en la resorción ósea presentan cuatro regiones reconocibles (fig. 7.4):

- La **zona basal** contiene la mayoría de los orgánulos del osteoclasto, con excepción de las mitocondrias, que se tienden a concentrarse en el borde en cepillo.
- El **borde en cepillo** se encuentra en la zona de contacto del osteoclasto con el hueso en la que tiene lugar la resorción ósea. El osteoclasto presenta unas proyecciones citoplásmicas digitiformes dotadas de una membrana plasmática engrosada que confieren protección a la célula en el transcurso de la resorción al delimitar un **compartimento subosteoclástico.**
- La **zona clara,** un área exenta de orgánulos situada en la periferia del borde en cepillo, expresa **integrinas $\alpha_v\beta_3$.** El dominio extracelular de estas proteínas se asocia a la osteopontina de la superficie ósea para crear una **zona de sellado** que aísla el microentorno del compartimento subosteoclástico. La porción intracelular de las integrinas se une a filamentos de actina para dar lugar a un **anillo de actina.**
- La **zona vesicular,** localizada entre la zona basal y el borde en cepillo, presenta un gran número de vesículas de exocitosis y endocitosis. En las primeras se transporta la **catepsina K,** la cual degrada fibras de colágeno y otras proteínas de la matriz ósea, hacia el compartimento subosteoclástico, mientras que estas últimas translocan los residuos generados por la degradación ósea al interior del osteoclasto.

MECANISMO DE RESORCIÓN ÓSEA

El componente inorgánico se desprende de la matriz ósea debido al pH ácido del entorno y las sales minerales disueltas pasan al citoplasma del osteoclasto, en el que se transportan en vesículas de exocitosis hacia los capilares locales cercanos a la zona basal. Los osteoclastos secretan catepsina K en el compartimento subosteoclástico para degradar los componentes orgánicos de dicha matriz. Los materiales degradados parcialmente son captados en vesículas de endocitosis por los osteoclastos, que los someten a nuevas reacciones de degradación antes de liberarse en la región basal (v. fig. 7.4).

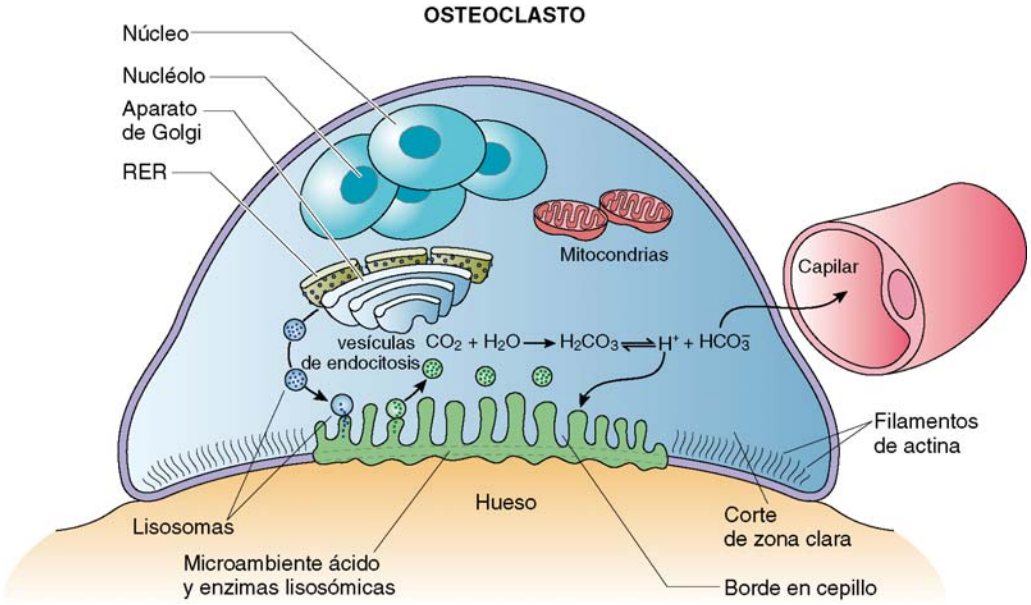


Figura 7.4 Función del osteoclasto. RER, retículo endoplásmico rugoso. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL, Strum JM: Cell Biology and Histology [Board Review Series]. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1998, p. 100.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **osteopetrosis** se debe a una anomalía genética caracterizada por el desarrollo de osteoclastos incapaces de llevar a cabo la resorción ósea al no poder crear un borde en cepillo. Los pacientes con osteopetrosis poseen huesos muy densos y, con frecuencia, anemia como consecuencia de la reducción del volumen de la cavidad medular. De igual modo, pueden manifestar ceguera, hipoacusia y anomalías de los nervios craneales debido al estrechamiento de los agujeros a través de los cuales salen del cráneo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ASPECTO MACROSCÓPICO DEL HUESO

El hueso puede clasificarse con arreglo a su morfología externa:

- **Huesos largos**, formados por un eje delgado, la **diáfisis,** y dos cabezas, las **epífisis**
- **Huesos cortos,** de anchura similar a su longitud
- **Huesos planos,** compuestos por dos placas planas de hueso compacto entre las que se encuentra una capa de hueso esponjoso
- **Huesos irregulares,** sin una morfología definida
- **Huesos sesamoideos,** formados en el interior de los tendones

Según su densidad, el hueso puede ser denso, como es el caso del **hueso compacto,** o espongiforme, como el **hueso esponjoso.** Este último se rodea siempre de hueso compacto. La **cavidad medular** de los huesos largos, tapizados por una capa delgada de hueso esponjoso, alberga la **médula ósea roja** en los individuos jóvenes, que se convierte en la **médula ósea amarilla** en el adulto como consecuencia de la acumulación de lípidos en esta cavidad con el paso del tiempo. La médula ósea fabrica las células sanguíneas, mientras que la amarilla no está implicada en la hematopoyesis, aunque conserva esta capacidad. El hueso esponjoso posee espacios medulares tapizados por osteoblastos en reposo; el tejido óseo que se forma en el perímetro de estos espacios consta de unas láminas óseas irregulares más pequeñas y alargadas, las **espículas** y la **trabéculas.**

Los extremos articulares de las epífisis se componen de una delgada capa de hueso compacto que recubre al hueso esponjoso y sobre la que se dispone una capa de cartílago hialino. En los sujetos en crecimiento, la epífisis y la diáfisis se separan por una **placa epifisaria** de cartílago hialino. La **metáfisis** es un área en abanico del eje que se dispone entre la diáfisis y dicha placa.

La superficie externa de la diáfisis y las superficies que no se articulan de las epífisis se recubren de un **periostio** formado por dos capas que se inserta en el hueso por medio de fibras de colágeno, las **fibras de Sharpey** (fig. 7.5).

- La **capa fibrosa externa** del periostio está formada por tejido conjuntivo fibroso irregular denso cuyos elementos vasculares irrigan la región externa del hueso compacto.
- La **capa celular interna** posee células osteoprogenitoras y osteoblastos.

Los huesos de la bóveda craneal **(cubierta del cráneo)** constan de las **tablas externa** e **interna** de hueso compacto que rodean una masa de hueso esponjoso, llamada **díploe,** situada entre ellas. El periostio que recubre la tabla externa recibe el nombre de **pericráneo,** mientras que el que reviste la tabla interna de la bóveda craneal se conoce como **duramadre,** la capa más externa de las meninges que recubre y protege al cerebro. Además, esta capa actúa como periostio de la tabla interna.

TIPOS DE HUESO SEGÚN LA MORFOLOGÍA MICROSCÓPICA

La morfología microscópica del hueso permite distinguir dos tipos: hueso primario y hueso secundario.

- El **hueso primario (hueso inmaduro** o **entrelazado)** es el primero que se forma a lo largo del desarrollo y durante el proceso de reparación ósea. Se distingue por la predominancia del componente celular, el menor grado de calcificación y la distribución aleatoria de las fibras de colágeno. Es sustituido por hueso secundario, con excepción de los alvéolos dentales y las inserciones tendinosas.
- El **hueso secundario (hueso maduro** o **laminar)** es un tejido muy organizado en láminas óseas concéntricas (grosor, 3 a 7 µm); su mayor grado de calcificación y la disposición ordenada de las fibras de colágeno le confieren una dureza mayor que la del hueso primario. Los **osteocitos** alojados en las **lagunas** se distribuyen a intervalos regulares entre las laminillas o, de manera menos frecuente, en el interior de las mismas (v. fig. 7.5). Estas células se comunican a través de sus **proyecciones osteocíticas** que forman uniones gap entre sí en unos angostos canales denominados **canalículos.**

Sistemas laminares del hueso compacto

El hueso compacto se compone de unas capas muy delgadas de hueso conocidas como **láminas** que se disponen en cuatro sistemas laminares –láminas circulares externas, láminas circulares internas, láminas intersticiales y osteonas (sistemas de canales de Havers)– que pueden distinguirse fácilmente en los huesos largos (v. fig. 7.5).

- La capa calcificada más externa de la diáfisis, situada inmediatamente por debajo del periostio, es el **sistema laminar circular externo,** en el que se insertan las fibras de Sharpey.
- Las láminas óseas que rodean a la cavidad medular conforman el **sistema laminar circular interno.** El hueso esponjoso que reviste este sistema proyecta trabéculas y espículas hacia dicha cavidad.

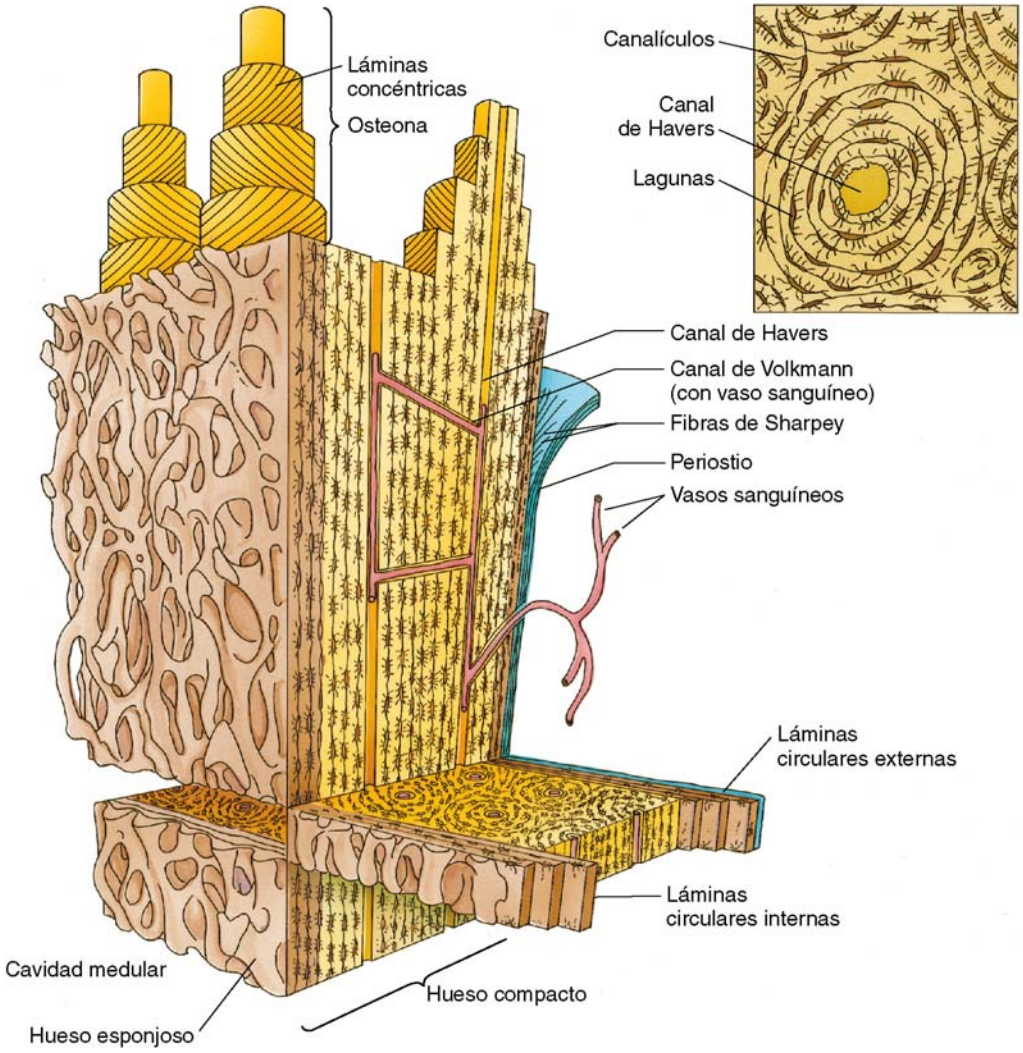


Figura 7.5 Diagrama de la estructura del hueso en el que aparece hueso cortical compacto, osteonas, láminas, canales de Volkmann, canales de Havers, lagunas, canalículos y hueso esponjoso. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 144.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Los **sistemas de canales de Havers (osteonas)**, con un diámetro comprendido entre 20 y 100 µm, representan el principal sistema laminar del hueso compacto. Están formados por láminas similares a obleas de hueso calcificado que originan cilindros concéntricos con un **canal de Havers** central que recibe inervación e irrigación y está tapizado por células osteoprogenitoras y osteoblastos (fig. 7.6). Las osteonas reflejan las ramificaciones y bifurcaciones de la irrigación vascular. Están limitados por una **línea de cementación,** formada por una sustancia fundamental calcificada que contiene escasas fibras de colágeno.
  - Las fibras de colágeno presentan una **estructura helicoidal** muy organizada; en un corte transversal, las fibras son paralelas entre sí dentro de cada lámina, pero están orientadas en perpendicular a las de las láminas adyacentes. La variación de la inclinación de la hélice da lugar a este patrón, que reduce la probabilidad de fractura ósea.
  - Los canales de Havers están conectados a los de la osteona adyacente por medio de canales oblicuos, los **canales de Volkmann**, que hacen posible la irrigación de otros canales de Havers (v. fig. 7.6).
  - El proceso de formación de las osteonas es el siguiente: en primer lugar se desarrolla la lámina más externa, más cercana a la línea de cementación; las láminas siguientes se adosan a las ya formadas; la lámina más interna, en contacto con el canal de Havers, es la última en sintetizarse. Dado que el mantenimiento de los osteocitos depende de los ineficientes canalículos, el grosor de cada osteona no suele superar las 20 láminas.
- El hueso está sometido a una remodelación continua a medida que los osteoclastos reabsorben osteonas y son sustituidos por osteoblastos. Los restos de las osteonas que han sufrido este proceso permanecen en forma de fragmentos laminares con aspecto de arco, las **láminas intersticiales,** rodeados de osteonas no reabsorbidas.

HISTOGENIA DEL HUESO

El hueso se desarrolla a lo largo de la etapa embrionaria mediante **formación intermembranosa de hueso** o bien **formación endocondral de hueso.** A pesar de que ambos procesos difieren notablemente, *histológicamente* sus productos finales son idénticos. De manera independiente de la vía de formación, el primer hueso que se forma es el primario; posteriormente se reabsorbe y sustituye por hueso secundario, un tejido maduro sometido continuamente a reabsorción y remodelación como respuesta a las fuerzas ambientales a las que se enfrentará a lo largo de la vida (fig. 7.7).

- La mayoría de los huesos planos se desarrolla mediante el proceso de **formación intramembranosa de hueso.**
  - El proceso comienza en un entorno muy vascularizado de tejido mesenquimatoso en el que las células mesenquimatosas están en contacto entre sí.
  - Estas células expresan los reguladores maestros osteogénicos, **factores de transcripción Cbfa1/Runx2** y el factor de transcripción con dedo de cinc **osterix,** y se diferencian en **osteoblastos,** las células encargadas de secretar la **matriz ósea.**
  - En ausencia del factor osterix, las células mesenquimatosas se convierten en preosteoblastos que no pueden diferenciarse en osteoblastos funcionales capaces de secretar la matriz.
  - La osteogenia se pone en marcha a medida que la matriz inicial establece complejos trabeculares en cuyas superficies se alojan los osteoblastos. Esta área representa un **centro de osificación primaria** en el que se forma hueso primario.
  - La calcificación se inicia tras la secreción del osteoide, de modo que los osteoblastos quedan atrapados en las **lagunas.** Estas y la matriz que las rodea reciben el nombre de **osteocitos**. La matriz se calcifica y se crean **canalículos** alrededor de las proyecciones de los osteocitos.
  - Las **trabéculas** crecen y proliferan para formar redes alrededor de los elementos vasculares, que se convierten en **médula ósea**.
  - Los huesos planos de mayor tamaño, como los que integran el cráneo, precisan de otros **centros de osificación**. Estos centros se fusionan para originar un único hueso conforme avanza la formación del hueso, salvo en el caso de las **fontanelas** del cráneo neonatal, en el que los centros de osificación de los huesos frontal y parietal no se fusionan hasta después del nacimiento con la sustitución de los *puntos blandos* por hueso.
  - Las regiones del tejido conjuntivo mesenquimatoso que no intervienen en la osteogenia originan el **periostio** y el **endostio.**

Formación endocondral de hueso

La mayoría de los huesos del organismo, exceptuando a los huesos planos, se desarrollan a través

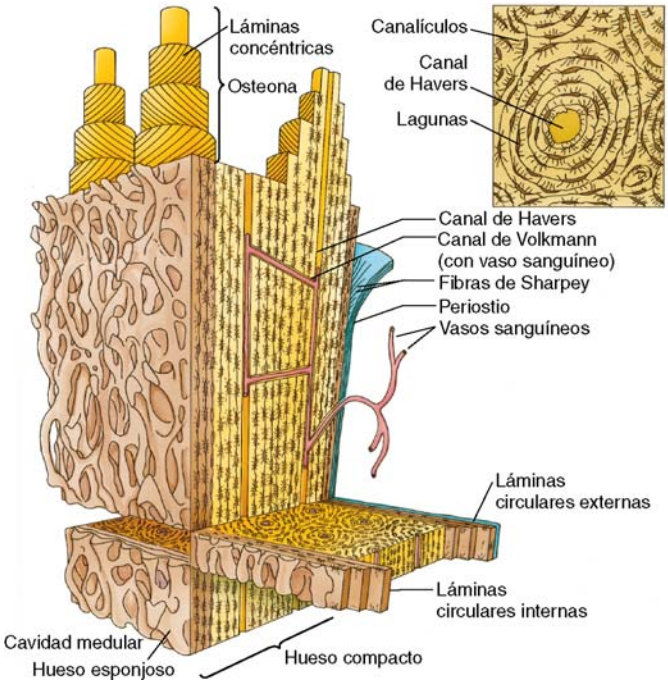


Figura 7.6 Diagrama de la estructura del hueso en el que aparece hueso cortical compacto, osteonas, láminas, canales de Volkmann, canales de Havers, lagunas, canalículos y hueso esponjoso. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 144.*)

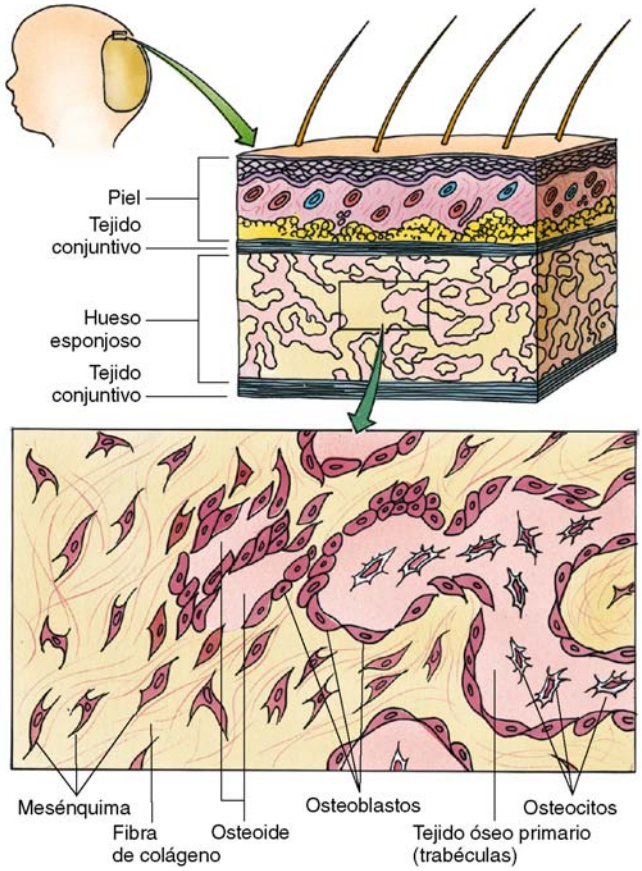


Figura 7.7 Formación intramembranosa de hueso. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 146.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la vía de **formación endocondral de hueso,** un proceso dividido en varias etapas que se representa gráficamente en la figura 7.8 y se sintetiza en la tabla 7.3.

- Un **molde de cartílago hialino** actúa como esqueleto para la formación del hueso.
- A medida que el hueso en formación va adquiriendo estabilidad para sostener al organismo, el molde cartilaginoso se **reabsorbe** y sustituye por **tejido óseo.**
- La primera zona del cartílago que se sustituye corresponde a la diáfisis, el **centro primario de osificación,** y posteriormente se forma hueso en las epífisis, los **centros secundarios de osificación.**

El proceso de formación endocondral de hueso consta de una secuencia dinámica de acontecimientos relacionados que se pone en marcha durante el desarrollo fetal y continúa hasta la vida adulta, en la que se prolonga en función de las necesidades de reparación ósea. Estos mecanismos actúan en el adulto, ya que el

Tabla 7.3 ACONTECIMIENTOS EN LA FORMACIÓN ENDOCONDRAL DE HUESO

Acontecimiento	Descripción
Formación del molde de cartílago hialino	Se forma un molde de cartílago hialino en miniatura en las regiones del embrión en las que se desarrollará el hueso. Algunos condrocitos maduran, se hipertrofian y mueren. La matriz de cartílago se calcifica
Centro primario de osificación	
Se vasculariza el pericondrio de la membrana media de la diáfisis	La vascularización del pericondrio lo transforma en periostio. Las células condrógenas se convierten en células osteoprogenitoras
Los osteoblastos secretan matriz y forman un collar óseo perióstico	Se forma un collar óseo perióstico de hueso primario (formación intramembranosa de hueso)
Los condrocitos del núcleo de la diáfisis se hipertrofian, mueren y degeneran	La presencia de periostio y hueso impide la difusión de nutrientes a los condrocitos. Su muerte crea lagunas que abren unos espacios amplios en los tabiques del cartílago
Los osteoclastos taladran el collar óseo perióstico y crean orificios a través de los cuales entrará la yema osteogénica	Los orificios hacen posible la invasión del molde de cartílago, ya calcificado, por parte de capilares y células osteoprogenitoras, que comienzan a sintetizar la matriz ósea
Formación del complejo cartílago calcificado/hueso calcificado	La matriz ósea depositada en los tabiques del cartílago calcificado da lugar a este complejo. Desde el punto de vista histológico, el cartílago calcificado se tiñe de color azul, mientras que el hueso calcificado lo hace de rojo
Los osteoclastos reabsorben el complejo cartílago calcificado/hueso calcificado	La cavidad medular se amplía como consecuencia de la destrucción del complejo cartílago calcificado/hueso calcificado
El collar óseo subperióstico se engrosa y comienza a crecer hacia las epífisis	Con el paso del tiempo, este proceso termina por sustituir el cartílago diafisario por hueso
Centro secundario de osificación	
La osificación comienza en las epífisis	El inicio es idéntico al del centro primario, si bien no existe collar óseo. Los osteoblastos depositan matriz en el esqueleto de cartílago calcificado
Crecimiento de hueso en la placa epifisaria	Se conserva la superficie articular cartilaginosa del hueso. La placa epifisaria se mantiene (el crecimiento tiene lugar en su extremo epifisario). Se añade tejido óseo en el extremo diafisario de la misma
La epífisis y la diáfisis se conectan	Al concluir el crecimiento del hueso, se interrumpe la proliferación del cartílago de la placa epifisaria. El desarrollo óseo prosigue hasta conectar la diáfisis con la epífisis

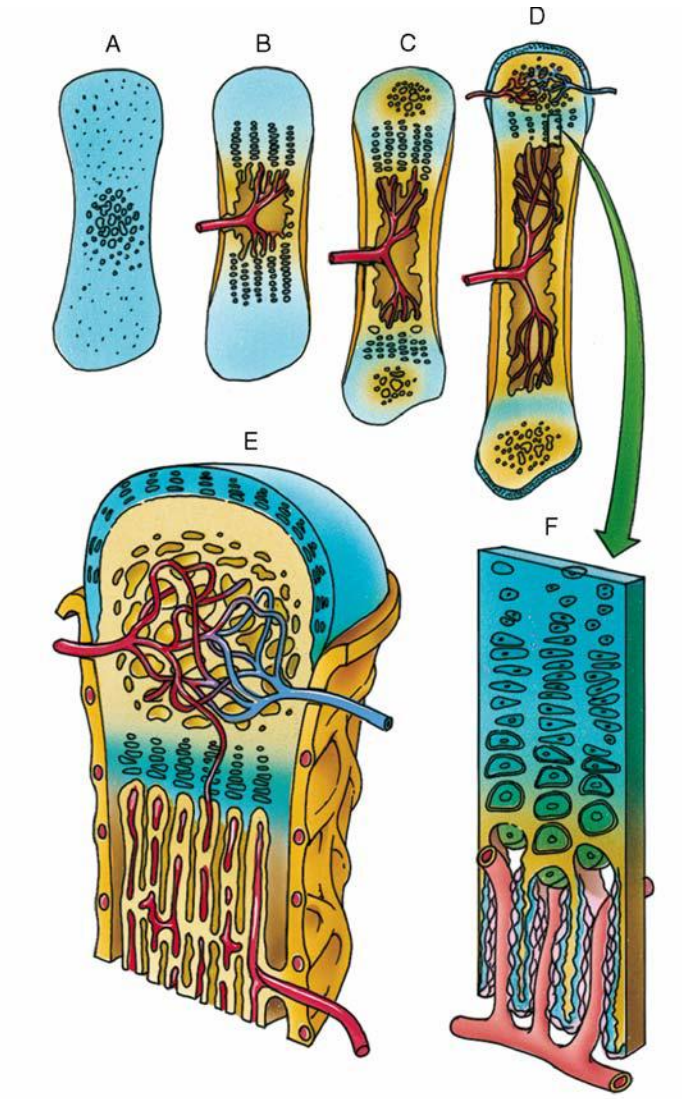


Figura 7.8 Formación de hueso endocondral. El color *azul* representa el molde de cartílago sobre el que crece el hueso, por el cual es sustituido. **A.** Molde de cartílago hialino. **B**. El cartílago del eje (diáfisis) es invadido por elementos vasculares. **C.** Se forma un collar subperióstico de hueso. **D.** El collar óseo impide la difusión de nutrientes hasta las células del cartílago, que mueren y forman lagunas comunicadas. **E.** Complejo de hueso calcificado/cartílago calcificado en los extremos epifisarios del hueso en formación. **F.** Elongación de la placa epifisaria en el extremo en el que el hueso sustituye al cartílago. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 147.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hueso es un tejido dinámico sometido a una constante remodelación para adaptarse a las presiones ambientales.

Crecimiento longitudinal del hueso

El crecimiento longitudinal del hueso se debe a la proliferación de los condrocitos de la placa epifisaria. La superficie epifisaria de la placa está formada por cartílago, mientras que la cara diafisaria se compone de hueso. La placa epifisaria se divide en cinco regiones que comienzan en el lado epifisario (fig. 7.9):

- **Zona de reserva del cartílago.** Los condrocitos en mitosis activa se distribuyen de forma aleatoria.
- **Zona de proliferación.** Los condrocitos secretan la proteína **Indian hedgehog,** que impide la hipertrofia de estas células e induce la secreción de la **proteína relacionada con la PTH (PR-PTH),** la cual favorece la división celular en los condrocitos de la zona de proliferación. Estos condrocitos en mitosis activa forman líneas paralelas a la dirección de elongación del hueso.
- **Zona de maduración e hipertrofia.** Los condrocitos en fase de maduración acumulan glucógeno y expresan los factores de trascripción **Cbfa1/Runx2,** que les permiten hipertrofiarse. Asimismo, estos condrocitos liberan fibras de colágeno de tipo X y el **factor de crecimiento del endotelio vascular**, el cual favorece la vascularización.
- **Zona de calcificación.** Las células hipertrofiadas atraen **macrófagos,** los cuales destruyen los tabiques calcificados de las lagunas hipertrofiadas adyacentes; los condrocitos sufren procesos de apoptosis y mueren.
- **Zona de osificación.** Las células osteoprogenitoras pasan a la zona de osificación y se diferencian en osteoblastos, los cuales sintetizan matriz ósea que posteriormente se calcificará sobre la superficie del cartílago calcificado. El complejo cartílago calcificado/hueso calcificado se reabsorbe y sustituye por hueso.

El crecimiento longitudinal del hueso continúa mientras las zonas de proliferación y la tasa de reabsorción en la zona de osificación se encuentren equilibradas. Hacia los 20 años de edad, la tasa de reabsorción en la zona de osificación supera a la tasa de mitosis en la zona de proliferación, de modo que se agota la reserva de cartílago. Al concluir la reabsorción del último complejo cartílago calcificado/hueso calcificado, la placa epifisaria no separa la epífisis de la diáfisis, las cavidades medulares de ambas regiones se conectan y se interrumpe el crecimiento longitudinal del hueso.

Crecimiento transversal del hueso

El crecimiento longitudinal del hueso se lleva a cabo por medio de la proliferación intersticial del cartílago de la placa epifisaria, mientras que el crecimiento transversal se sustenta en el crecimiento aposicional por debajo del periostio. Los osteoblastos procedentes de **células osteoprogenitoras** del periostio secretan matriz ósea en la superficie del hueso, un proceso que recibe el nombre de **formación intramembranosa subperióstica de hueso** y continúa a lo largo del desarrollo y el crecimiento del hueso.

Los procesos de resorción y depósito del hueso deben mantenerse equilibrados a lo largo de la vida. La formación de hueso en la superficie externa de la diáfisis debe compensarse con la actividad de resorción ejercida por los osteoclastos en la cara interna para elongar la cavidad medular.

CALCIFICACIÓN DEL HUESO

El proceso de calcificación no se conoce por completo, si bien se ha determinado que los **proteoglucanos**, la **osteonectina** y la **sialoproteína ósea** estimulan la calcificación. La noción prevalente en la actualidad sobre la calcificación implica la liberación de **vesículas de matriz** envueltas en una membrana (con un diámetro comprendido entre 100 y 200 nm) por parte de los osteoblastos.

- Las **vesículas de matriz** contienen concentraciones altas de iones Ca^{++} y PO_4^{3-}, monofosfato cíclico de adenosina, ATPasa, pirofosfatasa, proteínas de unión al calcio y fosfoserina.
- En las membranas de estas vesículas aparecen **bombas de calcio** que transportan estos iones hacia su luz; el aumento de las concentraciones de Ca^{++} induce la formación de cristales de hidroxiapatita cálcica, que crecen, perforan la membrana de la vesícula y provocan la liberación de sus contenidos.
- Los cristales libres de hidroxiapatita cálcica actúan como **focos de cristalización** en el seno de la matriz.
- Las **enzimas** de estas vesículas liberan iones fosfato que se combinan con iones de calcio para calcificar la matriz que rodea a los focos de cristalización.
- **Se reabsorbe el agua** de la matriz y se depositan cristales de hidroxiapatita en el interior de las regiones intersticiales de las fibras de colágeno.
- Los distintos focos de cristalización crecen hasta fusionarse entre sí y calcificar la matriz en su totalidad.

Figura 7.9 Zonas de la placa epifisaria.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Los niños con carencia de somatropina padecen **enanismo,** mientras que los que presentan concentraciones excesivamente altas de esta hormona durante el período de crecimiento padecen **gigantismo hipofisario.** Los adultos que sintetizan cantidades demasiado altas de somatotropina se caracterizan por el aumento del depósito óseo en ausencia de una resorción normal. Este trastorno, conocido como **acromegalia,** provoca el engrosamiento de los huesos, en especial de los que conforman el rostro, lo que altera la morfología normal de las partes blandas que los recubren.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

REMODELACIÓN ÓSEA

En el adulto, el tejido óseo está sometido a una continua remodelación y los sistemas de Havers se sustituyen constantemente con el fin de adaptarse a las cambiantes fuerzas ambientales a las que está sometido conforme se reabsorben áreas del hueso en una región y se añade tejido óseo en otras.

- La morfología general del hueso continúa reflejando la de los moldes de cartílago embrionario a pesar de presentar un tamaño varias veces mayor que estos. Esta característica se debe a la capacidad de **remodelación superficial,** ya que el depósito y la resorción actúan de manera coordinada en las superficies del periostio y el endostio.
- Las células del hueso compacto responden a los factores sistémicos **calcitonina** y **PTH,** mientras que las del hueso esponjoso lo hacen a factores sintetizados por la médula ósea, como el **factor estimulador de colonias 1**, el **factor de necrosis tumoral**, la **interleucina 1,** la osteoprotegerina (**OPG,** una molécula homóloga de RANK), el **ligando de osteoprotegerina (OPGL,** una molécula homóloga de RANKL) y el **factor transformador del crecimiento** β**.**
- La sustitución de los sistemas de Havers provoca la muerte de los osteocitos y los osteoclastos se ocupan de la reabsorción de una fracción de los antiguos sistemas, lo que da lugar a la aparición de **cavidades de resorción.**
- El tamaño de estas cavidades aumenta a medida que continúa la actividad de los osteoclastos y son invadidas por vasos sanguíneos.
- La síntesis de láminas sucesivas que rodean los vasos sanguíneos y crean un nuevo sistema de Havers supone el comienzo de la formación de hueso. La secuencia de resorción seguida de sustitución recibe el nombre de **acoplamiento;** los residuos de las osteonas reabsorbidas constituyen el sistema laminar intersticial.

REPARACIÓN ÓSEA

Los daños graves ocasionados al hueso pueden provocar el desplazamiento de los extremos del hueso fracturado o la separación de fragmentos óseos del hueso dañado o ambos. Además, la sección de los vasos sanguíneos en la zona de fractura da lugar a una hemorragia local con formación de un coágulo que rellena el área dañada (fig. 7.10).

- La irrigación de la zona se interrumpe de manera retrógrada hasta un punto de anastomosis que permita el establecimiento de una nueva vía de irrigación.
- La irrigación de muchos sistemas de Havers desaparece, lo que origina la muerte de los osteocitos, que dejan lagunas vacías y amplían el área dañada.
- La desaparición de la irrigación afecta en menor medida al periostio y la médula ósea, ya que disfrutan de una profusa vascularización procedente de distintas áreas.
- A lo largo de los 2 días siguientes a la lesión, pequeños capilares y fibroblastos invaden el coágulo que ocupa la zona dañada y se forma **tejido de granulación.**
- La capa osteogénica del periostio, el endostio, y las células indiferenciadas de la médula ósea proliferan y dan lugar a células osteoprogenitoras, las cuales se diferencian en osteoblastos.
- Los nuevos osteoblastos secretan matriz ósea, que cementa el hueso muerto en el área dañada para crear hueso sano, un proceso que comienza con la formación de un collar óseo –el **callo externo–**.
- De manera simultánea, células pluripotenciales procedentes de la médula ósea y células osteoprogenitoras derivadas del endostio invaden el coágulo de la cavidad medular para crear el **callo interno,** formado por trabéculas óseas, a lo largo de la semana siguiente a la lesión.

La tasa de proliferación de las células osteoprogenitoras en el callo externo es mayor que la de vascularización, por lo que algunas de las **células osteoprogenitoras** alejadas de los lechos capilares están expuestas a una tensión de oxígeno más baja. Estas células se diferencian en **células condrógenas** que dan lugar a condroblastos y secretan matriz de cartílago en la superficie del collar óseo. Las células osteoprogenitoras irrigadas por capilares continúan proliferando para ampliar su población. El **callo externo** consta de tres capas:

- Capa de collar óseo cementada al hueso
- Capa intermedia de cartílago
- Capa superficial con células osteogénicas

La matriz de cartílago adyacente al hueso del collar se calcifica y se sustituye por hueso primario mediante **formación endocondral de hueso.** En última instancia, los fragmentos óseos terminan por unirse a través de hueso esponjoso. Por último, el área dañada se remodela a través de la sustitución del hueso primario por hueso secundario y la resorción del callo. La zona afectada recupera finalmente su morfología y su capacidad de resistencia iniciales. La reparación satisfactoria de las lesiones óseas depende de la formación intramembranosa y endocondral de hueso.

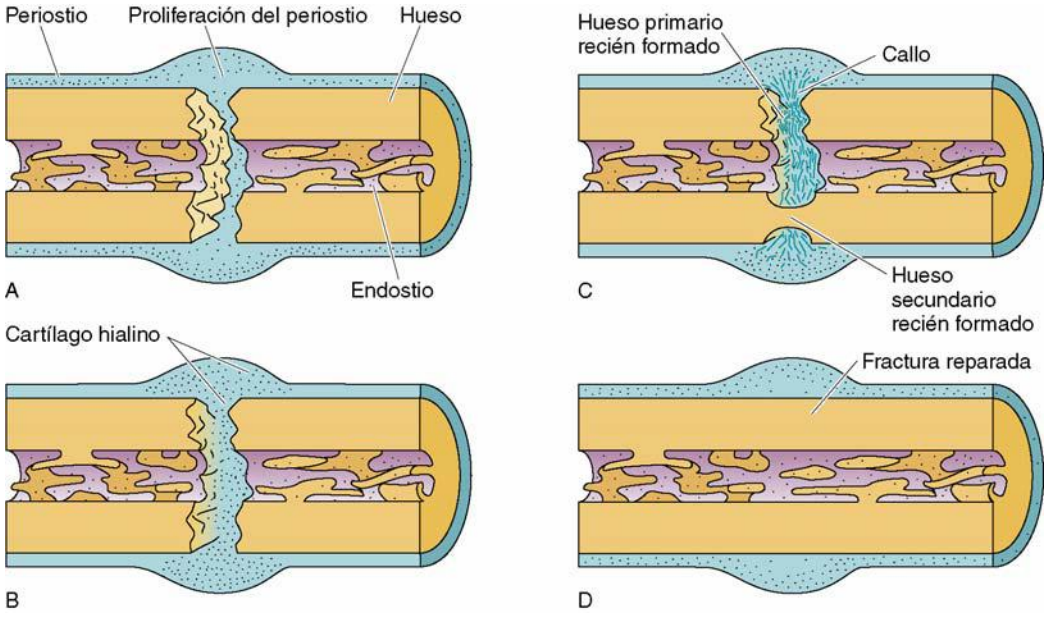


Figura 7.10 Secuencia de acontecimientos en la reparación de una fractura ósea. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 153.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Cuando el hueso sufre daños de tal magnitud que hacen necesaria la eliminación de algunos fragmentos, es posible que la distancia que separa los segmentos así creados sea excesivamente grande para permitir la formación de un callo óseo para crear una **unión ósea.** En este caso, se obtiene hueso viable para su implantación a partir de un banco de huesos en el que se almacenan fragmentos de hueso congelados con el fin de mantener su capacidad osteogénica. Existen tres tipos de injertos óseos. Los **autoinjertos** son injertos óseos procedentes del receptor del trasplante y son los que tienen más éxito. Los **homoinjertos** son injertos que provienen de otro sujeto de la misma especie. Estos trasplantes entrañan un riesgo de rechazo inmunitario del injerto. Los **heteroinjertos** son fragmentos óseos obtenidos de una especie diferente y se asocian a los resultados menos satisfactorios.

Los **andrógenos** y los **estrógenos** sintetizados por el aparato reproductor masculino y femenino influyen en la maduración del esqueleto al incidir en el cierre de las placas epifisarias. El desarrollo esquelético se interrumpe en sujetos con una maduración sexual temprana, ya que este proceso estimula el cierre prematuro de dichas placas. En los individuos con una maduración sexual diferida se produce el fenómeno contrario, ya que su crecimiento óseo prosigue durante un período más prolongado al continuar activas las placas epifisarias después del espacio temporal normal.

La **osteoporosis** se vincula con una disminución de la masa ósea y afecta a unos 10 millones de estadounidenses, en particular a las mujeres posmenopáusicas y las mayores de 40 años. La disminución de la síntesis estrogénica en estos grupos da lugar a una reducción de la población de osteoblastos implicados en la producción de matriz ósea. Asimismo, la actividad de los osteclastos supera la actividad de depósito de hueso, lo que provoca un descenso de la masa ósea. La gravedad de la reducción puede ser de tal magnitud que incremente la fragilidad de los huesos del sujeto afectado. Las mujeres osteoporóticas se han tratado con hormonoterapia sustitutiva de estrógenos. No obstante, se ha descubierto que este tratamiento incrementa el riesgo de afecciones cardíacas, cáncer de mama, accidente cerebrovascular y formación de coágulos. Por consiguiente, la hormonoterapia se ha sustituido por un nuevo grupo de fármacos (bisfosfonatos) que reducen la incidencia de las fracturas osteoporóticas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANTENIMIENTO DE LAS CONCENTRACIONES HEMÁTICAS DE CALCIO

Las concentraciones hemáticas de calcio están sometidas a un estrecho control y se mantienen en unos valores de 9 a 11 mg/dl. El hueso constituye la reserva de este mineral en el organismo, ya que alrededor del 99% del calcio corporal se almacena en forma de cristales de hidroxiapatita; la fracción restante (1%) se localiza en las osteonas recién formadas, de los que puede movilizarse con rapidez para su utilización. Los iones presentes en el hueso y el torrente circulatorio están sometidos a un intercambio permanente.

INFLUENCIA HORMONAL

La disminución de las concentraciones hemáticas de calcio induce la secreción de PTH por las células paratiroides, como consecuencia de lo cual los osteoblastos comienzan a secretar el **factor estimulador de osteoclastos** y **OPGL** y se detiene la osteogenia. Se activan los osteoclastos inactivos y se induce el desarrollo de nuevos osteoclastos, que ponen en marcha la resorción ósea y provocan, en última instancia, la liberación de iones de calcio almacenados en el hueso que se dirigen al torrente circulatorio.

Las células parafoliculares (células C) de la glándula tiroidea vigilan las concentraciones plasmáticas de iones de calcio. El aumento de estas concentraciones desencadena la secreción de **calcitonina** por esta población celular, una hormona que sensibiliza receptores presentes en la membrana de los osteoclastos para detener la resorción ósea. De manera simultánea, se induce la síntesis de osteoides por los osteoblastos y se recluta y deposita calcio en el hueso en formación. El lóbulo anterior de la hipófisis produce **somatotropina,** la cual controla el desarrollo óseo a través de **factores de crecimiento insulinoides,** conocidos anteriormente como **somatomedinas,** que estimulan el crecimiento de la placa epifisaria. Otras moléculas que influyen en el metabolismo óseo son:

- **Interleucina 1,** sintetizada por los osteoblastos, activa la proliferación de precursores de los osteoclastos y estimula de manera indirecta a los osteoclastos.
- **Interleucina 6,** procedente de células óseas, induce la formación de nuevos osteoclastos.
- **OPG,** que inhibe la diferenciación de los osteoclastos.
- **Factor de necrosis tumoral,** fabricado por los macrófagos activados, desempeña una función similar a la interleucina-1.
- **Interferón γ,** formado por los linfocitos T, impide la formación de osteoclastos.
- **Factor estimulador de colonias 1,** derivado de las células del estroma, induce la formación de osteoclastos.
- **Factor transformador del crecimiento β,** liberado por la matriz ósea en el transcurso de la degradación del hueso, induce la osteogenia e inhibe la formación de osteoclastos.

En el desarrollo del esqueleto también influyen las vitaminas, además de las hormonas citadas (tabla 7.4).

ARTICULACIONES

El hueso puede articularse con otro hueso en una articulación móvil o bien puede acercarse a otro en una articulación inmóvil. La clasificación de las articulaciones se sustenta en la ausencia de movimiento **(sinartrosis)** o el movimiento libre **(diartrosis)** de los dos huesos de la articulación (fig. 7.11).

Las **articulaciones de sinartrosis** se dividen en tres subgrupos:

- **Sinostosis:** el movimiento es reducido o inexistente; el hueso es tejido que une la articulación (p. ej., huesos parietal derecho e izquierdo del cráneo adulto).
- **Sincondrosis:** el rango de movimiento es limitado; el tejido que une la articulación se compone de cartílago hialino (p. ej., articulación esternocostal).
- **Sindesmosis:** el rango de movimiento es escaso; el tejido que une la articulación está formado por tejido conjuntivo denso (p. ej., articulación tibiofibular inferior unida por el ligamento interóseo).

Las **articulaciones de diartrosis** son las más abundantes en las extremidades (v. fig. 7.10). Las superficies que se articulan de los huesos de estas articulaciones presentan una cubierta permanente de **cartílago hialino (cartílago articular)**. Los ligamentos unidos ambos huesos suelen mantener en contacto entre ellos. Existe una **cápsula articular** que rodea y sella la articulación. La **capa fibrosa** externa de esta cápsula consta de tejido conjuntivo fibroso, que se continúa con el periostio de ambos huesos de la articulación. La capa interna, la **capa sinovial** celular **(membrana sinovial),** recubre todas las superficies articulares exceptuando a las superficies que se articulan. La capa sinovial está formada por dos tipos celulares:

- Las **células de tipo A** son macrófagos que fagocitan residuos presentes en la cavidad articular.
- Las células de tipo B secretan líquido sinovial.

El líquido sinovial aporta nutrientes y oxígeno a los condrocitos del cartílago articular. Presenta leucocitos, abundante **ácido hialurónico** y **lubricina,** una glucoproteína que se combina con el plasma extravasado para lubricar la articulación.

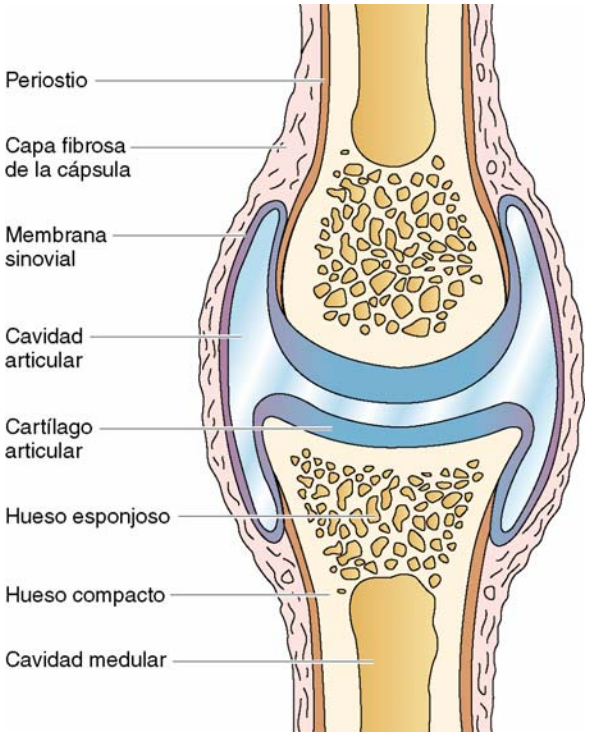


Figura 7.11 Anatomía de una articulación de diartrosis. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 156.*)

Tabla 7.4 VITAMINAS Y SUS EFECTOS EN EL DESARROLLO DEL ESQUELETO

Vitamina	Efectos en el desarrollo esquelético
Carencia de vitamina A	Inhibe la formación ósea normal, ya que altera la coordinación de las actividades de osteoblastos y osteoclastos. La resorción y la remodelación deficientes de la bóveda craneal, necesarias para acomodar el encéfalo, ocasionan lesiones graves al sistema nervioso central
Hipervitaminosis A	Erosión de las columnas de cartílago sin aumentar la población celular de la zona de proliferación. Las placas epifisarias pueden obstruirse, lo que interrumpiría el crecimiento en una etapa prematura
Carencia de vitamina C	Afectación del tejido mesenquimatoso, ya que el tejido conjuntivo no puede producir ni mantener la matriz extracelular. La síntesis deficiente de colágeno y matriz ósea origina retraso del crecimiento y cicatrización diferida. Escorbuto
Carencia de vitamina D	Alteración de la osificación del cartílago epifisario. Las células se desorganizan en las metáfisis, lo que provoca una calcificación deficiente de los huesos, que se deforman al soportar el peso. En niños: raquitismo. En adultos: osteomalacia

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **artrosis** es una enfermedad degenerativa que afecta a las articulaciones sinoviales y que se relaciona con el desgaste por uso del cartílago articular de los cóndilos de uno o ambas piezas óseas de la articulación. El cartílago hialino comienza a degenerar hasta erosionarse y los huesos corticales de los cóndilos contactan entre sí al articularse, lo que origina un dolor lo suficientemente intenso para limitar el rango de movimiento de la articulación y debilitar al individuo.

La **artritis reumatoide** es un trastorno de las articulaciones sinoviales originado por la destrucción de la membrana sinovial. La membrana sinovial sufre un proceso de engrosamiento e infiltración por células plasmáticas y linfocitos. El cartílago articular termina por destruirse y se sustituye por tejido conjuntivo fibrovascular, lo que provoca un dolor intenso al mover la articulación.

El **raquitismo** es una enfermedad de lactantes y niños que se debe a la carencia de la vitamina D. En ausencia de esta vitamina, la mucosa intestinal no puede absorber el calcio incluso cuando el aporte de este mineral en la alimentación es adecuado. La carencia de calcio altera la osificación en los cartílagos epifisarios y la orientación de las células metafisarias, lo que da lugar a una calcificación insuficiente de la matriz ósea. El raquitismo se caracteriza por la deformación y la debilidad de los huesos del niño, en especial de los de las piernas, ya que no pueden soportar el peso corporal.

La **osteomalacia** es una afección producida por la deficiencia prolongada de vitamina D en el adulto (raquitismo del adulto). La carencia de esta vitamina durante un período prolongado impide la calcificación normal del hueso en formación durante el proceso de remodelación. Esta entidad puede reagudizarse durante el embarazo, ya que el feto requiere calcio y la única fuente para obtenerlo es la madre.

El **escorbuto** es una enfermedad causada por la carencia de vitamina C. La ingesta inadecuada de esta vitamina altera la síntesis de colágeno, lo que se traduce en la formación inadecuada de matriz ósea y el desarrollo óseo anómalo. Asimismo, este trastorno da lugar a un retraso de la cicatrización al ser inadecuadas las concentraciones de colágeno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

8 MÚSCULO

Los animales pueden moverse y desplazar la sangre y otros materiales a lo largo de la luz de las estructuras tubulares que forman parte de su organismo gracias a la presencia de células musculares elongadas especializadas dotadas de la capacidad de contracción. Estas células musculares se dividen en dos grupos: **estriadas,** las cuales presentan bandas alternas claras y oscuras; y **lisas,** carentes de estas bandas. Se distinguen dos tipos de músculo estriado:

- **Esquelético,** encargado de los movimientos voluntarios, y
- **Cardíaco,** implicado en el bombeo de la sangre (fig. 8.1).

TÉRMINOS CLAVE

- **Músculo esquelético**
- **Miofibrillas**
- **Sarcómero**
- **Miofilamentos**
- **Unión neuromuscular**
- **Músculo cardíaco**
- **Músculo liso**

Para describir a estas células especializadas se aplica una terminología especial. Su membrana plasmática recibe el nombre de *sarcolema,* su retículo endoplásmico liso se conoce como *retículo sarcoplásmico* y sus mitocondrias se denominan *sarcosomas* en algunas ocasiones. Su longitud supera con creces su anchura, por lo que suelen llamarse *fibras musculares.* Los tres tipos de células musculares derivan del mesodermo.

Músculo esquelético

Las **células del músculo esquelético** se componen de cientos de **mioblastos** que se alinean y fusionan para formar **miotubos**. Cada miotubo se encarga de la síntesis de sus propios elementos contráctiles, los **miofilamentos,** que se organizan para formar **miofibrillas,** así como componentes citoplásmicos y orgánulos. Las células del músculo esquelético:

- Pueden tener una longitud de varios centímetros y un diámetro comprendido entre 10 y 100 µm, y
- Se organizan de tal modo que se encuentran en paralelo y las bandas oscuras y claras de células adyacentes.

Los espacios extracelulares están ocupados por **capilares continuos.**

La fuerza del músculo esquelético es proporcional al número y el diámetro de las fibras musculares que integran un músculo dado.

- Las **fibras blancas** (p. ej., pechuga de pollo) se contraen con rapidez, pero se fatigan con facilidad.
- Las **fibras rojas** (p.ej., carne roja) se contraen de manera más lenta y no se fatigan con facilidad.
- Las características de las **fibras intermedias** se encuentran a mitad de camino entre las de las fibras blancas y rojas.

Las fibras blancas presentan una vascularización menos profusa, un número más bajo de mitocondrias, un número inferior de enzimas oxidativas y una cantidad menor de **mioglobina,** la proteína que transporta oxígeno, aunque su grosor es mayor y su retículo sarcoplásmico está más desarrollado. La inervación de la fibra determina el tipo al que pertenece (roja o blanca); el traslado experimental de una célula muscular de un tipo de fibra a otro tipo induce su adaptación a la nueva inervación.

Además de aprovechar la energía generada por la contracción del músculo, los elementos del tejido conjuntivo del músculo esquelético conducen los elementos neurovasculares hacia cada célula muscular y delimitan la masa muscular en unidades menores, denominadas **fascículos.** Cada fascículo se rodea de su **perimisio** (v. fig. 8.1), que está formado por un gran número de fibras de músculo esquelético, cada una de las cuales posee un revestimiento de tejido conjuntivo menos denso, el **endomisio,** cuyas fibras reticulares se entremezclan con las de las células adyacentes. El tejido conjuntivo que rodea al músculo, el **epimisio** (v. fig. 8.1), se continúa con los **tendones** y las **aponeurosis** del mismo y establecen una estrecha relación con las fibras reticulares del endomisio que se entremezclan con los extremos de la célula muscular; esta conexión recibe la denominación de unión **miotendinosa**.

MICROSCOPIA ÓPTICA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

A lo largo de la superficie de la fibra de músculo esquelético se encuentran unas pequeñas células regenerativas, llamadas **células satélite,** que comparten la lámina externa con aquella. Asimismo, en el endomisio aparecen algunos **fibroblastos.** El citoplasma de las fibras de músculo esquelético contiene un gran número de **miofibrillas** cilíndricas.

- Las miofibrillas se disponen de manera precisa, de modo que las bandas claras y oscuras coincidan con las de las células vecinas; estas bandas se encuentran alineadas en toda la fibra muscular.
- Un disco Z (línea) atraviesa las bandas I.
- Las **bandas A**, de color oscuro, se dividen en dos por la **banda H,** atravesada por una delgada **línea M.**
- La unidad contráctil del músculo esquelético, el **sarcómero,** comprende la distancia entre dos discos Z sucesivos.
- El sarcómero se acorta a lo largo de la contracción muscular, los discos Z se aproximan, la banda H desaparece y las bandas I se estrechan, mientras que la banda A permanece inalterada.

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

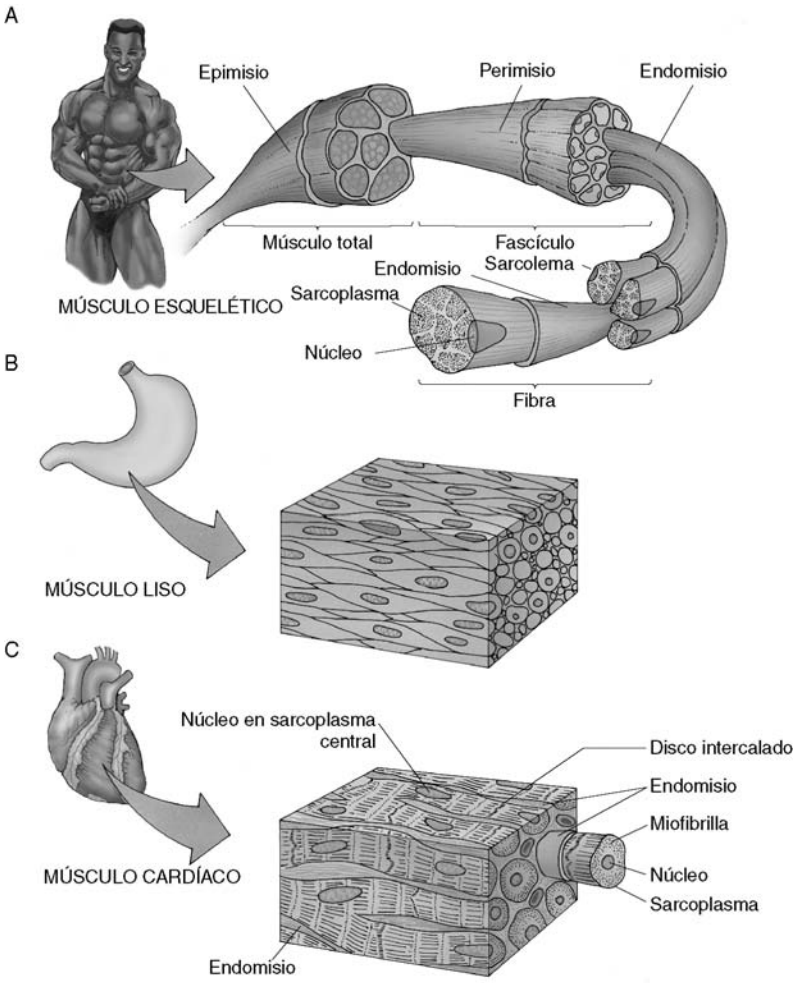


Figura 8.1 Diagrama de los tres tipos de músculo. **A.** Esquelético. **B.** Liso. **C.** Cardíaco. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 159.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **miositis temporal** es una inflamación de leve a intensa de la musculatura esquelética debida a una lesión accidental, una infección, el ejercicio intenso, una infección vírica o ciertos fármacos con receta médica. Cursa con mialgia, debilidad muscular, dolor a la palpación en la región que recubre al músculo afectado, rubefacción y reducción o alteración de la función muscular. Como su nombre indica, no representa un trastorno grave; se trata de una entidad de carácter temporal que remite por sí sola tras la desaparición del factor desencadenante.

La **miositis** puede constituir una afección muy grave que engloba a un gran número de **miopatías inflamatorias:** dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión, miositis juvenil, y polimiositis. Todas ellas son idiomáticas, aunque pueden ser de origen autoinmunitario. Los síntomas generales de estos trastornos engloban mialgia y debilidad muscular; malestar general; movilidad reducida (en especial, al subir escaleras y levantarse después de una caída); y dificultad frecuente para deglutir (disfagia).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

El sarcolema se asemeja, en gran medida, a las membranas de otros tipos celulares, si bien presenta numerosas invaginaciones tubulares y profundas en el músculo esquelético.

- Los **túbulos T** (fig. 8.2) se extienden hacia el citoplasma y se entremezclan en el interior de la fibra muscular en la zona de unión de las bandas I y A. Dos túbulos T de cada sarcómero conducen ondas de despolarización hacia el interior de la fibra muscular.
- Dos **cisternas terminales,** regiones dilatadas del retículo sarcoplásmico que almacenan calcio, flanquean a cada túbulo T en las regiones de unión I-A (formando una **tríada**) alrededor de cada miofibrilla.
- Los **canales de liberación de calcio** con compuerta de voltaje **(receptores de rianodina)** de las cisternas terminales mantienen una estrecha relación con los **receptores sensibles a dihidropiridina (RSDH) sensibles al voltaje** de los túbulos T (que conforman un complejo llamado **pie de unión**). Los RSDH inducen la apertura de los canales de liberación de calcio conforme avanza la onda de despolarización hacia el interior de la célula muscular, de modo que este ión pasa de las cisternas terminales hacia el sarcoplasma (fig. 8.3; v. fig. 8.2).

Las bandas A e I de los miofilamentos adyacentes se encuentran alineadas entre sí.

- Esta relación se mantiene gracias a la acción de la **desmina,** que envuelve a los discos Z de las miofibrillas adyacentes, asegurándolas entre sí y a los discos Z con ayuda de la **plectina.**
- La proteína de choque térmico **αβ-cristalina** confiere protección a la desmina frente a las fuerzas a las que está sometida.
- La proteína de unión a actina **distrofina** fija la desmina a los **costámeros** del sarcolema.
- Entre los haces de miofilamentos y a nivel profundo en el sarcoplasma aparecen mitocondrias tubulares alargadas. La **mioglobina** abunda en el sarcoplasma.

ESTRUCTURA DE LAS MIOFIBRILLAS

Las bandas claras y oscuras que se observan en la microscopia óptica se deben a la presencia de miofilamentos interdigitados paralelos:

- **Miofilamentos delgados** (1 µm de longitud, 7 nm de diámetro, formados principalmente por **actina**) y
- **Miofilamentos gruesos** (1,5 µm de longitud, 15 nm de diámetro, compuestos fundamentalmente por **miosina II**).

Los filamentos delgados parten de ambos lados del disco Z en sentidos opuestos hacia el centro de dos sarcómeros sucesivos. Los dos discos Z de un mismo sarcómero poseen filamentos delgados que se proyectan hacia el centro del mismo y hacia el centro de los situados a su derecha e izquierda.

Los filamentos gruesos y delgados no se extienden a lo largo del sarcómero en una célula del músculo esquelético relajada, y el área de un disco Z determinado, formado solamente por filamentos delgados, representa la banda I observada en la microscopia óptica.

- La **banda I** se divide en dos mitades, cada una de las cuales pertenece a un sarcómero.
- El área de un sarcómero relajado dado formado por un filamento grueso en su longitud total corresponde a la **banda A.** El centro de la banda A de un sarcómero relajado está exento de filamentos delgados, lo que representa la **banda H,** una región que contiene numerosas moléculas de **creatina cinasa,** la enzima que cataliza la transferencia de grupos fosfato de alta energía del **fosfato de creatina** para sintetizar **trifosfato de adenosina (ATP).**
- En el centro de la banda H se localiza la **línea M,** formada mayoritariamente por **proteína C** y **miomesina,** dos macromoléculas que conectan los filamentos gruesos entre sí y participan en el mantenimiento de su posición correcta con el fin de permitir la conexión de los filamentos gruesos con los delgados.

Cuando el músculo se contrae, los filamentos delgados se deslizan más allá de los gruesos y acercan los discos Z entre sí, de modo que el sarcómero se acorta aproximadamente 0,4 µm. Una sola célula de músculo esquelético puede estar formada por una secuencia de 100.000 sarcómeros, por lo que la disminución de su longitud en 0,4 µm puede suponer un acortamiento de 4 cm del músculo contraído. La organización estructural de los filamentos gruesos debe mantenerse para permitir su interacción con los delgados.

En el músculo esquelético de mamíferos, cada filamento grueso se rodea de seis filamentos delgados a intervalos de 60°. En un corte transversal, estos filamentos configuran un hexágono cuyo centro ocupa un filamento grueso (fig. 8.4). El mantenimiento de la disposición relativa de los componentes del sarcómero corre a cargo de cinco proteínas:

- Dos moléculas de **titina,** unas proteínas elásticas de gran tamaño que parten de cada disco Z de un mismo sarcómero hasta la línea M, aseguran a los filamentos gruesos en su posición correcta.
- Las **α-actininas** anclan los filamentos delgados al disco Z.
- Dos moléculas de **nebulina** se extienden desde el disco Z hacia el extremo de cada filamento delgado para asegurar la posición de los filamentos delgados y el mantenimiento de su longitud adecuada.
- Además, **Cap Z** y **tropomodulina,** unas moléculas que evitan la adición o la deleción de actina G en el filamento delgado, intervienen en el mantenimiento de su longitud correcta. La primera actúa en el **extremo positivo** irregular (en el disco Z), mientras que la segunda lo hace en el **extremo negativo** afilado del filamento delgado (v. fig. 8.4).

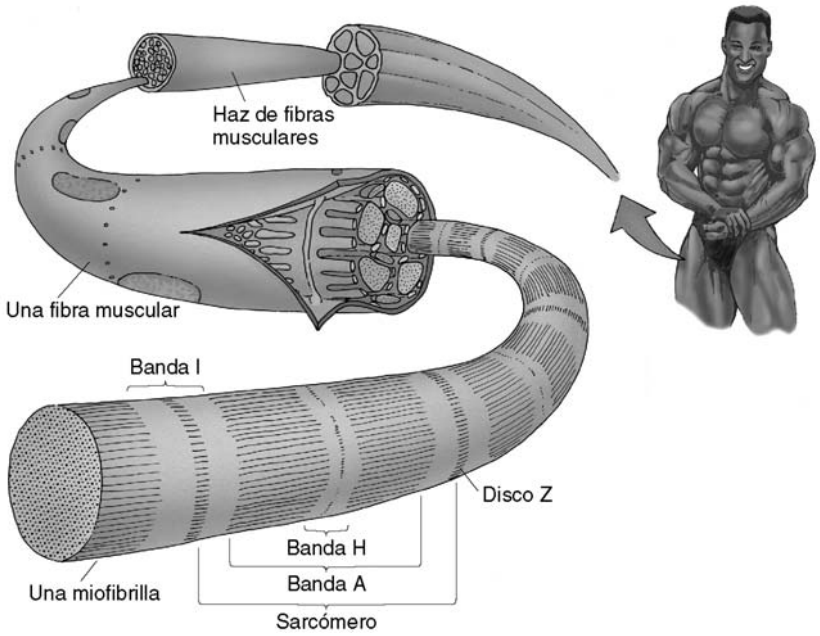


Figura 8.2 Organización de los sarcómeros y las miofibrillas de una célula de músculo esquelético. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 161.*)

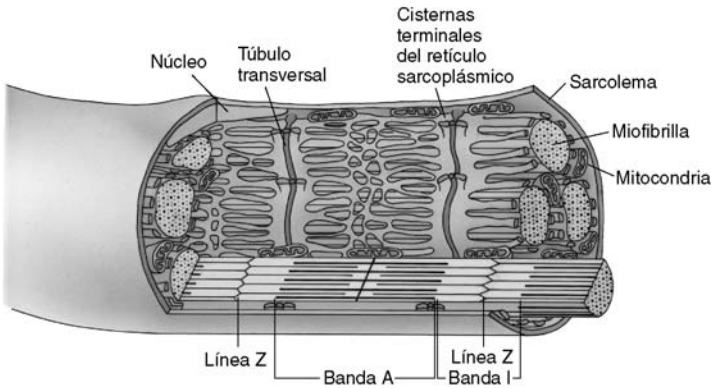


Figura 8.3 Organización de tríadas y sarcómeros de las fibras del músculo esquelético. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 162.*)

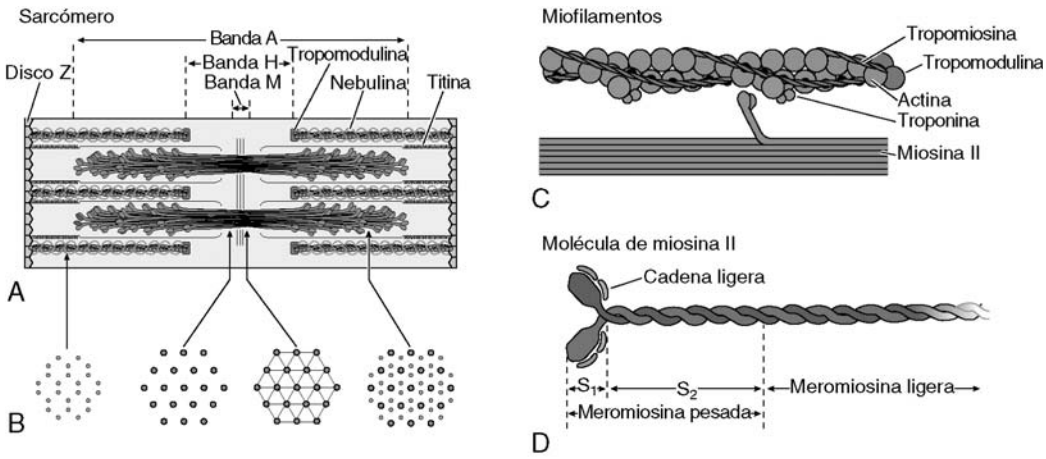


Figura 8.4 A-D. Miofilamentos de un sarcómero. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 164.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Filamentos gruesos

Cada filamento grueso se compone aproximadamente de 300 moléculas de **miosina II,** con un diámetro comprendido entre 2 y 3 nm y una longitud de 150 nm. La miosina II consta de:

- Dos cadenas pesadas
- Dos pares de cadenas ligeras, cada uno de los cuales integra una cadena ligera esencial y una cadena ligera reguladora (fig. 8.5); la cadena reguladora es susceptible de fosforilación por parte de la cinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK)

Cada una de las dos cadenas pesadas idénticas se asemeja a un palo de golf, de modo que las cadenas polipeptídicas (asas) de ambas cadenas forman una hélice al enroscarse entre sí. La enzima tripsina puede escindir la cadena pesada para formar:

- Una molécula de meromiosina ligera similar a un bastón
- Una molécula de meromiosina pesada formada por dos cabezas globulares y un corto tallo; las primeras se componen de dos cadenas polipeptídicas que se envuelven entre sí; la papaína escinde esta molécula en dos regiones globulares (S_1) y un tallo corto (S_2)

Cada porción **S_1** posee tres sitios de unión, a saber, sitio de unión a ATP, sitio de unión a miosina de cadena ligera y sitio de unión a actina F. La disposición de las moléculas de miosina es tal que suceden longitudinalmente en un filamento grueso de modo que su centro es liso y sus extremos son irregulares debido a la presencia de las porciones **S_1.** Las moléculas de miosina poseen dos regiones flexibles, una en la zona de unión de las porciones S_1 y S_2 y otra en la unión de las meromiosinas pesada y ligera, que permiten a la miosina II entrar en contacto con el filamento delgado para acercarlo hacia el centro del sarcómero.

Filamentos delgados

Los filamentos delgados, formados por actina F, tropomiosina y troponina, presentan un extremo positivo irregular unido al disco Z y un extremo negativo afilado recubierto por una molécula de tropomodulina (fig. 8.6).

- La **actina F** consta de dos cadenas de polímeros de **actina G,** semejantes a dos hileras de perlas enroscadas entre sí. En los dos surcos someros así formados se alojan **moléculas de tropomiosina** lineales de 40 nm de longitud dispuestas de cabeza a cola.
- Las moléculas de tropomiosina ocultan el **sitio activo** de cada molécula de actina G, de modo que impiden que entre en contacto con la subunidad S_1 de la molécula de miosina II.
- Una molécula trimérica de **troponina** aparece unida a cada molécula de tropomiosina. Se compone de **troponina C (TnC)**, la cual se une a iones libres de calcio; **troponina T (TnT)**, que se une a la molécula de troponina de tropomiosina; y **troponina I (TnI)**, que inhibe la interacción de la subunidad S_1 con la actina G.
- Si hay iones libres de calcio, se unen a la subunidad TnC para inducir un cambio conformacional en la troponina que empuja a la tropomiosina a una porción más profunda del surco del filamento de actina F, de modo que se descubre el sitio activo y se produce una unión temporal con la subunidad S_1.

CONTRACCIÓN MUSCULAR

La **contracción muscular** suele suceder a un impulso nervioso y obedece la **ley de todo o nada** en cada fibra nerviosa, según la cual la célula se contrae o no. El grado de acortamiento depende del número de sarcómeros de una miofibrilla dada y la potencia de la contracción de todo un músculo se relaciona con el número de células musculares que se contraen. Los miofilamentos no se contraen, sino que los filamentos delgados se desplazan sobre los gruesos de acuerdo con la **teoría del filamento deslizante de Huxley** del siguiente modo:

- Los túbulos T conducen el impulso generado en la unión mioneural hasta las cisternas terminales. Los canales de liberación de calcio con compuerta de voltaje de las cisternas se abren y los iones Ca^{++} liberados al sarcoplasma se unen a TnC, lo que provoca un cambio conformacional y empuja a la tropomiosina hacia una porción más profunda del surco, lo que deja al descubierto el sitio activo de la actina G.
- La hidrólisis de ATP del fragmento S_1 de la miosina II da como resultado difosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico (P_i), los cuales permanecen unidos al grupo S_1. La cabeza de la miosina se desplaza y el complejo se une al sitio de unión a miosina de actina G (v. fig. 8.6).
- El P_i se separa del complejo, de modo que se refuerza el enlace formado entre la miosina y la actina y se produce un nuevo cambio conformacional en el grupo S_1 para liberar el ADP; se modifica la conformación de la cabeza de la miosina, que arrastra al filamento delgado hacia el centro del sarcómero. Este movimiento recibe el nombre de **golpe de fuerza** de la contracción muscular.
- El grupo S_1 acepta una nueva molécula de ATP, con lo que se rompe el enlace formado entre la actina y la miosina (v. fig. 8.6).
- Los ciclos de unión y disociación han de repetirse entre 200 y 300 veces para que la contracción muscular sea completa y cada ciclo requiere la hidrólisis de una molécula de ATP.

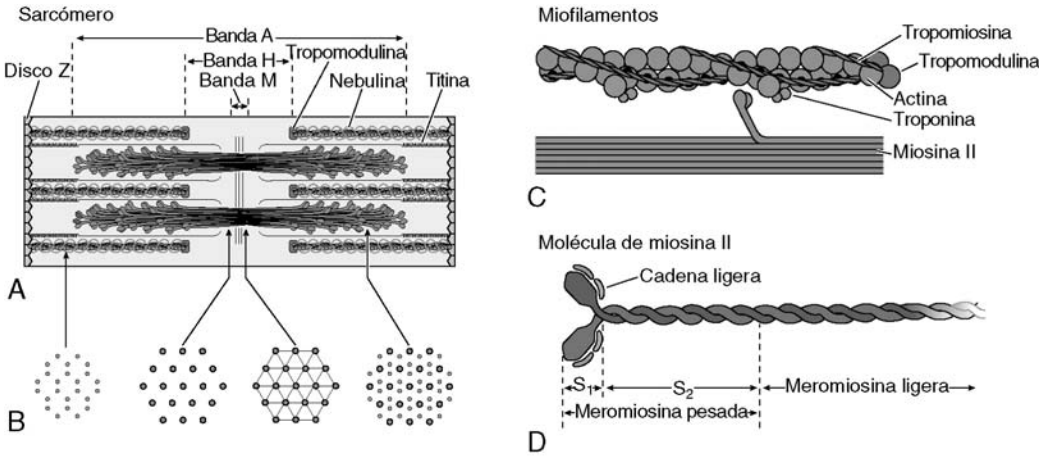


Figura 8.5 A-D. Miofilamentos gruesos y delgados de un sarcómero. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 164.*)

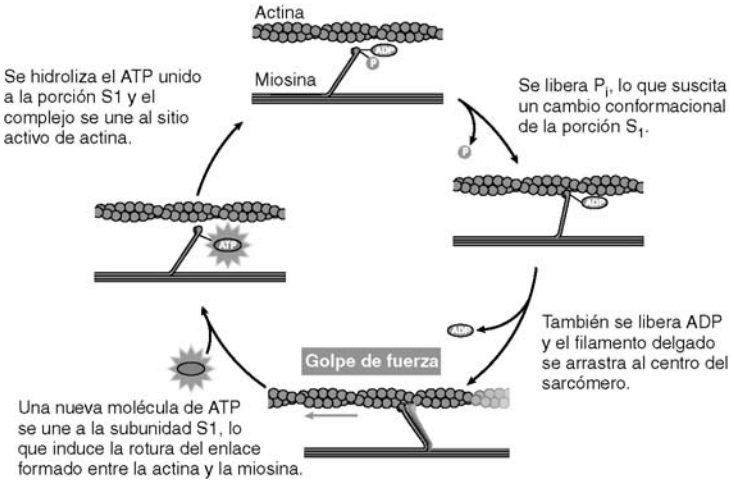

Actina
Miosina
Se hidroliza el ATP unido a la porción S1 y el complejo se une al sitio activo de actina.
Se libera Pi, lo que suscita un cambio conformacional de la porción S1.
También se libera ADP y el filamento delgado se arrastra al centro del sarcómero.
Golpe de fuerza
Una nueva molécula de ATP se une a la subunidad S1, lo que induce la rotura del enlace formado entre la actina y la miosina.

Figura 8.6 Papel del ATP en la contracción muscular. (Modificado de *Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell. New York, Garland Publishing, 1994.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Las **mutaciones** de algunas proteínas estructurales responsables de mantener la integridad de la organización de las miofibrillas del músculo esquelético pueden tener unos efectos notabilísimos. La alteración de la estructura primaria del filamento intermedio desmina o la proteína de choque térmico cristalina αB dificulta el mantenimiento de la posición normal de las miofibrillas en el espacio tridimensional, de modo que se destruyen al ser sometidas a fuerzas intensas de contracción.

El **rígor mortis** es un estado que aparece con posterioridad a la muerte. El ATP del grupo S_1 (cabeza de la miosina) de la miosina II se hidroliza en ADP y P_i durante la contracción muscular en un sujeto vivo, y ambos productos permanecen unidos a la cabeza de la miosina. El cambio conformacional de la miosina II permite que su cabeza se acerque al sitio de unión a miosina de la actina G del filamento delgado. El P_i se libera a raíz de este contacto y se establece un enlace más firme entre la miosina y la actina; a continuación, el ADP se disocia de la cabeza de la miosina, lo que origina un golpe de fuerza. Otra molécula de ATP se une a la cabeza de la miosina y se rompe el enlace entre el grupo S_1 de la miosina II y la actina G del filamento delgado. En una persona muerta, el ATP no se regenera, de modo que al cabo de cierto tiempo terminan por agotarse las reservas de esta molécula; el retículo sarcoplásmico es incapaz de secuestrar iones de calcio y la contracción muscular se mantiene hasta que no quede ninguna molécula de ATP para separar el grupo S_1 de la miosina del filamento delgado, y sobreviene una contracción muscular mantenida (es decir, rigidez muscular). Este estado recibe el nombre de rígor mortis. En función de la temperatura ambiental, las enzimas lisosómicas abandonan los lisosomas algún tiempo después y degradan las moléculas de actina y miosina, de modo que desaparece el rígor mortis. A finales de la primavera en las regiones templadas, el rígor mortis comienza entre 3 y 8 h después de la muerte y se mantiene a lo largo de un período comprendido entre 16 y 24 h; los músculos se relajan unas 36 h después del fallecimiento.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

RELAJACIÓN MUSCULAR

El proceso de contracción muscular requiere la presencia de iones libres de calcio en el sarcoplasma. Al interrumpirse el estímulo nervioso, los túbulos T dejan de conducir la onda de despolarización hacia el interior de la célula muscular, se cierran los canales de liberación de calcio con compuerta de voltaje de las cisternas terminales.

- Las bombas de calcio transportan el calcio presente en el sarcoplasma, que regresa al retículo sarcoplásmico, en el que será secuestrado por la calsecuestrina.
- La disminución de las concentraciones de calcio induce la liberación de este ión de las subunidades TnC, que recuperan su conformación relajada; la molécula de tropomiosina regresa a su posición anterior para ocultar el sitio activo de la molécula de actina G, a la que la miosina no puede ya unirse.

INERVACIÓN DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

El músculo esquelético recibe fibras nerviosas motoras, que inducen la contracción muscular; fibras nerviosas sensoriales, que inervan los haces musculares y los órganos tendinosos de Golgi que protegen al músculo frente a lesiones, y fibras autonómicas, que controlan la irrigación del músculo. En función del grado de coordinación fina de un músculo dado, puede contar con:

- **Inervación rica,** como es el caso de los músculos oculares, en las que una única neurona motora tan solo puede controlar cinco células musculares, o bien
- **Inervación cruda,** como sucede en los músculos de la espalda, en los que una neurona motora aislada puede controlar varios cientos de células musculares.

La neurona motora y todas las células musculares controladas por ella reciben el nombre de **unidad motora.** Todas las fibras musculares de una unidad motora dada pueden contraerse de forma simultánea o bien no hacerlo en absoluto.

Transmisión del impulso en la unión neuromuscular

Los axones **mielinizados** de las **neuronas motoras α** inervan las células del músculo esquelético. Estos axones emplean elementos del tejido conjuntivo del músculo a medida que se ramifican para inervar cada célula del músculo esquelético de la unidad motora a la que pertenecen. La ramificación del axón pierde su vaina de mielina al alcanzar la célula muscular correspondiente, aunque continúa rodeándose de las **células de Schwann** y forma un **terminal axonal** expandido **(membrana presináptica)** sobre la **placa terminal motora (membrana postsináptica),** una región modificada del sarcolema. La combinación de la placa terminal motora, la **hendidura sináptica (primaria)** (espacio comprendido entre las membranas presináptica y postsináptica) y el terminal axonal recibe el nombre de **unión neuromuscular** (fig. 8.7).

La membrana postsináptica presenta numerosos repliegues que delimitan unos espacios denominados **hendiduras sinápticas secundarias (pliegues de la unión).** Los pliegues y las hendiduras sinápticas secundarias están recubiertos por una **lámina externa.** Las células de Schwann recubren el terminal axonal, que alberga mitocondrias, el retículo sarcoplásmico y varios cientos de miles de **vesículas sinápticas** que contienen el neurotransmisor **acetilcolina, proteoglucanos, ATP** y otras moléculas. La membrana presináptica posee **barras densas** próximas a **canales de calcio reguladas por voltaje.** La transmisión del estímulo se produce del siguiente modo:

- El estímulo, conducido a lo largo del axón, alcanza la membrana presináptica, cuya despolarización suscita la apertura de los canales de calcio con compuerta de voltaje y la entrada de calcio al terminal axonal.
- Alrededor de 120 vesículas sinápticas por cada impulso se fusionan con los **sitios activos** de la membrana presináptica en las barras densas, como consecuencia de lo cual se libera una **quanta** de acetilcolina (aproximadamente, 20.000 moléculas), proteoglucanos y ATP a la hendidura sináptica primaria (fig. 8.8).
- Los receptores de acetilcolina de la membrana (muscular) postsináptica se unen a la acetilcolina liberada, con lo que se abren los **canales de sodio con compuerta de ligando** de esta membrana y la entrada de sodio despolariza el sarcolema y los túbulos T. La onda de despolarización alcanza las cisternas terminales y se libera calcio en la unión I-A para poner en marcha la contracción muscular.
- En menos de 500 ms, la enzima **acetilcolinesterasa,** situada en la lámina externa de las hendiduras sinápticas primaria y secundaria, degrada moléculas de acetilcolina en colina y acetato; el potencial de reposo de la membrana postsináptica se restablece, de modo que se impide la liberación de otras moléculas de acetilcolina que induciría nuevas contracciones.
- El gradiente de concentración de sodio impulsa el simporte de sodio-colina para devolver las moléculas de colina al terminal axonal, en el que el acetato activado procedente de las mitocondrias se combina con la colina con intervención de la enzima **colina *O*-acetiltransferasa.** La acetilcolina se transporta al interior de vesículas sinápticas mediante un gradiente protónico impulsado por proteínas transportadoras antiporte.
- El área superficial de la membrana presináptica se mantiene gracias al mecanismo de tráfico de membranas.

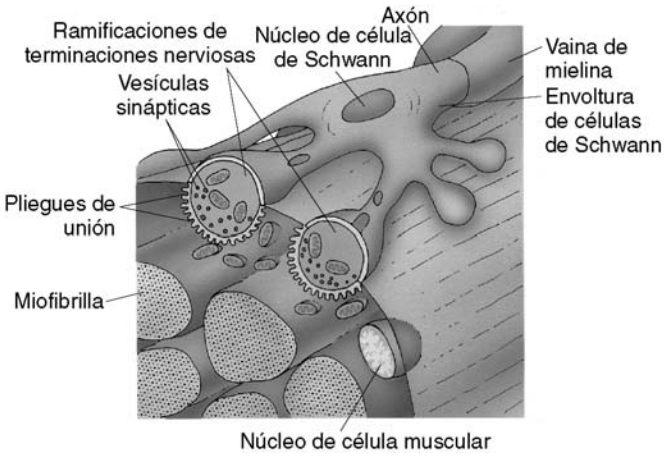


Figura 8.7 Unión neuromuscular. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 171.*)

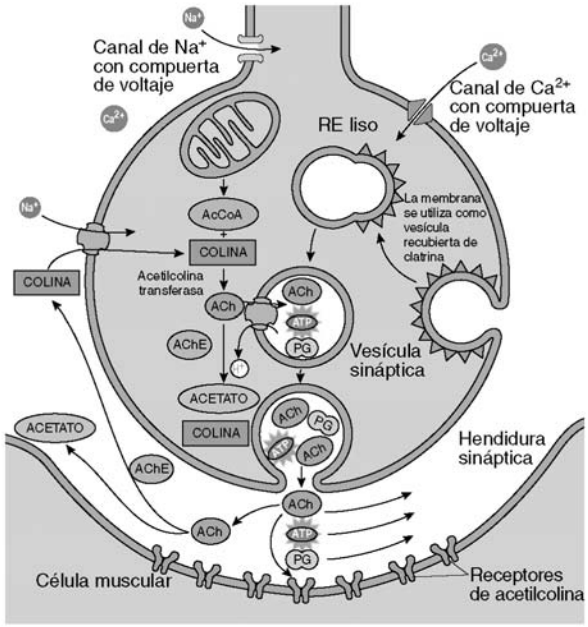


Figura 8.8 Acontecimientos que tienen lugar en una sinapsis de una neurona motora y una célula de músculo esquelético. AcCoA, acetil coenzima A; ACh, acetilcolina; AChE, acetilcolinesterasa; PG, prostaglandina; RE, retículo endoplásmico. (Modificado de *Katzung BG: Basic and Clinical Pharmacology, 4th ed. East Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1989.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Clostridium tetani es una bacteria esporuladora que habita en el suelo; en condiciones de anaerobiosis, sintetiza una toxina que bloquea la glicina, un neurotransmisor inhibidor producido por algunas neuronas del sistema nervioso central. Generalmente, la infección se contrae cuando la bacteria se introduce en una herida abierta a través de restos de suelo o contaminantes. Al proliferar, los microorganismos fabrican la toxina, la cual llega a la médula espinal e inhibe la liberación de glicina, lo cual provoca una contracción muscular espasmódica conocida como **tetania.** La enfermedad debuta con rigidez de los músculos al masticar y los síntomas iniciales pueden observarse entre 2 y 50 días después de la infección. La rigidez inicial puede dar paso a la incapacidad de abrir la boca, lo que recibe el nombre común de **trismo.** Otros síntomas son la rigidez de otros grupos musculares; en los casos más graves, los músculos del cuello, el abdomen y la espalda pueden sufrir espasmos de gran intensidad que llegan a arquear el tórax y el abdomen hacia delante y empujan la cabeza y las extremidades inferiores hacia atrás, una posición típica de la tetania conocida como *opistótonos.* La tasa de mortalidad global anual es de unas 50.000 personas. La tetania puede prevenirse mediante la administración de una vacuna frente a la infección seguida de una dosis de recuerdo cada 10 años. El tratamiento engloba antibioterapia combinada con inmunoglobulinas antitetánicas para inactivar la toxina. El paciente puede requerir analgésicos, sedantes, relajantes musculares y ventilación mecánica para respirar.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

SISTEMA SENSORIAL DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

El organismo controla la actividad muscular con el fin de evitar daños a los músculos o los tendones.

- Los **husos musculares** vigilan la alteración de la longitud del músculo y el índice de alteración.
- El **órgano tendinoso de Golgi** controla las fuerzas de tensión y la velocidad de desarrollo de las mismas en un tendón, a medida que se acorta el músculo.

La información adquirida por ambos órganos sensoriales llega a la médula espinal encargada de procesarla. Asimismo, la información se transmite al cerebelo para su procesamiento inconsciente y a la corteza cerebral, en la que puede alcanzar niveles conscientes para que el sujeto perciba la posición de sus músculos.

Husos musculares

Los **husos musculares** (fig. 8.9) son receptores sensoriales encapsulados dispersos entre las fibras del músculo esquelético que inducen la contracción automática de los músculos distendidos, una respuesta propioceptora denominada **reflejo de estiramiento.** Estos haces encapsulados están formados por un pequeño número de fibras de músculo esquelético modificadas, las llamadas **fibras intrafusales,** que se localizan en **espacio periaxial** relleno de líquido; se disponen en paralelo al eje longitudinal del músculo. Aunque las células del músculo esquelético que rodean el huso muscular no son importantes, reciben el nombre de **fibras musculares extrafusales.**

Se distinguen dos tipos de fibras intrafusales: las **fibras de bolsa nuclear** y las **fibras de cadena nuclear.** Las primeras son más anchas y escasas que las segundas. Los núcleos de ambos tipos se hallan en el centro de la célula y sus elementos contráctiles lo hacen en los polos.

- Los núcleos de las fibras de bolsa nuclear se agrupan en la región expandida en el centro de las células.
- Los núcleos de las fibras de cadena nuclear se alinean en una hilera, pero no se agregan, en el centro de estas células.

Las fibras de bolsa nuclear se dividen en dos clases: **dinámicas** y **estáticas.** A pesar de que la inervación de las fibras intrafusales parece ser compleja, en realidad es bastante sencilla, ya que reciben dos tipos de fibras sensoriales, las cuales inervan las regiones nucleares, y dos tipos de fibras motoras, que se ocupan de inervar las regiones contráctiles.

- Las regiones nucleares de las fibras de cadena nuclear y ambos tipos de fibras de bolsa nuclear de un huso muscular son inervadas por ramificaciones de una sola fibra nerviosa mielinizada grande de **grupo Ia** (también llamada **terminaciones sensoriales Ia** o **dinámicas**), la cual se envuelve en espiral alrededor de estas regiones.
- Las regiones nucleares de todas las fibras de cadena nuclear y *únicamente* las fibras de bolsa nuclear estáticas de un huso muscular son inervadas por ramificaciones de una sola fibra nerviosa sensorial de **grupo II** (también conocidas como **terminaciones nerviosas sensoriales II** o **estáticas**) que envuelven estas zonas de la célula (v. fig. 8.9).
- La inervación motora de las regiones polares (contráctiles) de todas las fibras de cadena nuclear y *solamente* las fibras de bolsa nuclear estáticas procede de los axones de **neuronas motoras γ estáticas,** mientras que las regiones polares de las fibras de bolsa nuclear dinámica la reciben de los axones de **neuronas motoras γ dinámicas.**
- La inervación de todas las fibras extrafusales procede de los axones mielinizados de **neuronas motoras γ** (v. fig. 8.5A y B).

La distensión de un músculo esquelético estira el huso muscular y estimula las fibras sensoriales de los grupos Ia (dinámicas) y II (estáticas). A menudo, estas fibras se activan conforme se estira el músculo. Además, las fibras del grupo Ia responden a cambios en la tasa de distensión muscular; el huso muscular no se limita a aportar información acerca de la velocidad de distensión del músculo, sino que también lo hace sobre la distensión inesperada del mismo. Las neuronas motoras γ inducen la contracción de ambas regiones polares de las fibras intrafusales, provocando su distensión y sensibilización a modificaciones mínimas del estado de estiramiento del músculo.

Órganos tendinosos de Golgi

A diferencia de los husos musculares, los **órganos tendinosos de Golgi** controlan las fuerzas de tensión (y la velocidad a la que se desarrollan) a las que están sometidos los tendones como consecuencia del acortamiento (contracción) de la musculatura esquelética. Se localizan en la unión del músculo con el tendón, presentan una longitud de alrededor de 1 mm y un diámetro de 0,1 mm, y se disponen en paralelo al eje longitudinal del músculo. Están formados por fibras de colágeno ondulado en cuyos espacios intersticiales aparecen ramificaciones no mielinizadas de **axones de tipo Ib.** Las fibras onduladas se estiran y comprimen las terminaciones nerviosas libres a medida que el músculo se contrae y ejerce fuerzas de tensión sobre el tendón. La velocidad de la producción del impulso en estas fibras nerviosas depende de las fuerzas de tensión a las que está sometido el tendón. Cuando la fuerza se acerca a unos valores por encima de los cuales podría ocasionar daños al tendón, el músculo o el hueso, el órgano tendinoso de Golgi interrumpe la contracción del músculo. Los husos musculares vigilan el estiramiento y los órganos de Golgi se ocupan de la contracción del mismo músculo con el objeto de coordinar el control espinal de los reflejos del músculo esquelético.

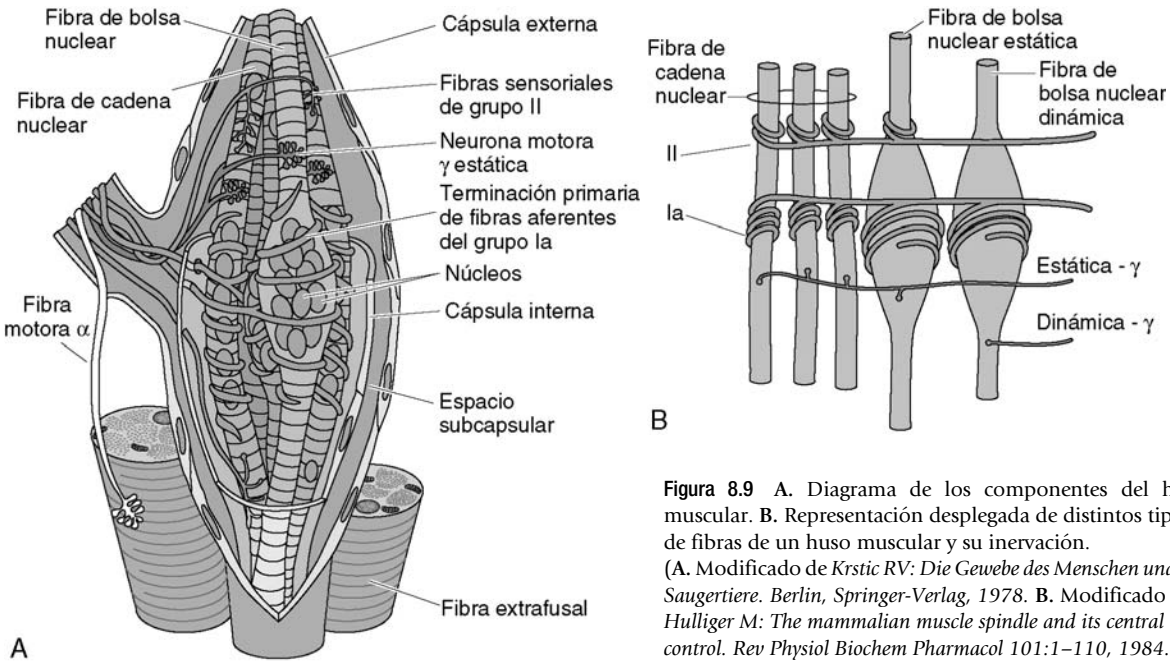


Figura 8.9 **A.** Diagrama de los componentes del huso muscular. **B.** Representación desplegada de distintos tipos de fibras de un huso muscular y su inervación. (**A.** Modificado de *Krstic RV: Die Gewebe des Menschen und der Saugertiere. Berlin, Springer-Verlag, 1978.* **B.** Modificado de *Hulliger M: The mammalian muscle spindle and its central control. Rev Physiol Biochem Pharmacol 101:1–110, 1984.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

MIASTENIA GRAVE

La **miastenia grave** es una enfermedad autoinmunitaria que alcanza su máxima prevalencia en mujeres de edades comprendidas entre 20 y 40 años, si bien puede afectar a sujetos de ambos sexos y de cualquier grupo etario. Alrededor del 10% de estos pacientes porta algún tumor tímico; los anticuerpos pueden atravesar la barrera placentaria, por lo que los neonatos presentan miastenia grave temporal que remite antes de concluir el segundo mes de vida en el 10 al 12% de las embarazadas. Los individuos afectados por esta entidad sintetizan anticuerpos frente a sus propios receptores de acetilcolina, lo que reduce la capacidad normal de contracción de la musculatura. A pesar de que las células musculares internalizan y sustituyen los receptores bloqueados, la enfermedad supera los mecanismos de reparación muscular. Esta enfermedad afecta especialmente a la musculatura facial, en particular a los músculos extrínsecos del ojo. Asimismo, altera los músculos de la garganta y el resto del organismo, lo que da lugar a dificultades del habla y la deglución y a debilidad muscular generalizada de la mayoría de los grupos musculares del organismo. El grado de debilidad oscila de leve a intenso. En su forma más grave, el trastorno recibe el nombre de **crisis miasténica** y llega a afectar a los músculos respiratorios con consecuencias mortales. A menudo, la administración de los inmunosupresores y los fármacos que potencian la síntesis de acetilcolina permite controlar esta enfermedad.

ARCO REFLEJO SENCILLO

Los husos musculares, como los que median el **reflejo rotuliano,** son dos receptores de reflejos neuronales que reaccionan iniciando la contracción músculo progenitor ante su estiramiento. El siguiente ejemplo ilustra la importancia que reviste este reflejo: una persona que se encuentra en bipedestación recibe una patada en la fosa poplítea derecha (en la cara posterior de la rodilla derecha) propinada por un sujeto que se acercó a ella desde atrás. Esta acción suscita la flexión de dicha rodilla; la rodilla se desplaza hacia delante y la izquierda comienza a ceder. El músculo cuádriceps mayor (cuatro músculos localizados en la cara anterior del muslo) de la pierna derecha se estira; las fibras sensoriales de los husos musculares se activan y la onda de despolarización se transmite hasta la médula espinal. En la sinapsis se liberan neurotransmisores que estimulan las neuronas motoras α del asta ventral de la médula espinal que inervan las fibras musculares extrafusales del cuádriceps derecho y provocan su contracción. Conforme se contrae este músculo, la pierna derecha se estira y evita la caída del individuo atacado. Este sistema se activa al tropezar, de modo que el arco reflejo impide la caída.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Músculo cardíaco

El **músculo cardíaco** también se compone de músculo estriado, si bien presenta diversas diferencias con el músculo esquelético. El músculo cardíaco no está sometido a un control voluntario; se localiza en el corazón y las porciones proximales de los grandes vasos que irrigan este órgano. El miocardio, que constituye la masa muscular del corazón, está formado por **láminas,** o capas superpuestas, de células de músculo cardíaco. Las láminas se separan por medio de elementos delgados de tejido conjuntivo, que transportan vasos sanguíneos y nervios. Una red capilar densa irriga a cada célula de músculo cardíaco.

- Las **células de músculo cardíaco** son células cilíndricas ramificadas y cortas de 80 µm de longitud y 15 µm de diámetro dotadas de un núcleo central solitario (o, algunas veces, dos núcleos). Presentan depósitos de glucógeno y triglicéridos en ambos polos.
- Alrededor del 50% del sarcoplasma está ocupado por mitocondrias, que se disponen en paralelo al eje longitudinal de la célula intercaladas entre sus miofibrillas. Una proteína transportadora de oxígeno, la **mioglobina,** es muy abundante.

A diferencia de las fibras del músculo esquelético, las del músculo cardíaco poseen la capacidad de **contraerse de forma espontánea** y una **ritmicidad inherente.** Las células modificadas de músculo cardíaco (nódulo sinoauricular, nódulo auriculoventricular, haz de His y fibras de Purkinje), las cuales se tratan en el capítulo 11, actúan como elementos neurales que regulan y controlan la actividad cardíaca.

- Las células musculares del ventrículo son mayores que las presentes en la aurícula.
- Las células musculares de la aurícula presentan **gránulos auriculares** rellenos de **factor natriurético auricular** y **factor natriurético cerebral,** unas moléculas con efecto diurético que inhiben la secreción de **aldosterona** por la corteza adrenal y de **renina** por las células yuxtaglomerulares del riñón, lo cual atenúa la capacidad de conservación de sodio y agua por parte de este órgano y da lugar a una disminución de la tensión arterial.

Las células del músculo cardíaco presentan extremos aflautados que se aproximan entre sí al alinearse y dan lugar a uniones interdigitantes, conocidos como **discos intercalados** (fig. 8.10). Cada uno de estos discos posee:

- Una **porción lateral** rica en uniones gap.
- Una **porción transversal** en las que abundan los desmosomas y las fascias adherentes.
- **Miofilamentos delgados** unidos a la fascia adherente, que actúa como un disco Z, a través de **α-actinina** y **vinculina**.
- Uniones gap que facilitan el paso de información entre células contiguas, de manera que el proceso de contracción puede darse de manera concertada para que los ventrículos se doblen sobre sí mismos y expulsen la sangre de forma eficiente hacia la aorta y el tronco pulmonar.

Al igual que las fibras del músculo esquelético, las células del músculo cardíaco presentan un bandeado característico formado por bandas A e I y la organización de los sarcómeros de los dos tipos de músculo estriado es idéntica entre sí. La teoría del filamento deslizante de Huxley también se aplica al músculo cardíaco, si bien existen algunas diferencias relevantes:

- Los **túbulos T** poseen un diámetro mayor (algo más del doble del de las células del músculo esquelético) y están cubiertos por una lámina externa con carga negativa que almacena iones de calcio a través de enlaces de baja energía. Los túbulos T no se localizan en la zona de unión de las bandas A e I, sino que lo hacen en el disco Z del sarcómero.
- El **retículo sarcoplásmico** de las células del músculo cardíaco es menos abundante, por lo que no puede secuestrar suficientes iones de Ca^{++} para poner en marcha la contracción.
- Por otra parte, no aparecen cisternas dilatadas del retículo sarcoplásmico a cada lado del el túbulo T para formar tríadas, sino que una sola terminal de retículo sarcoplásmico se adosa a un túbulo T de cada disco Z en una configuración de **díadas.**
- El sarcolema de las células del músculo cardíaco posee **canales de sodio rápidos** (canales de sodio de las células del músculo esquelético) y **canales de sodio lentos (canales de calcio-sodio)** que se mantienen abiertos varias décimas de segundo. Durante la despolarización, los canales lentos de sodio de los túbulos se abren, de modo que los iones de calcio y de sodio pasan a una región citosólica próxima al retículo sarcoplásmico.
- Los iones de Ca^{++} provocan la apertura de los **canales de liberación de calcio** del retículo sarcoplásmico, como consecuencia de lo cual se incrementan en mayor medida las concentraciones sarcoplásmicas de este ión. La contracción muscular comienza de manera semejante a la del músculo esquelético. La duración es mayor que en este último, ya que los iones de K^{+} no pueden salir con rapidez de las células del músculo cardíaco, lo que retrasa la repolarización del sarcolema.

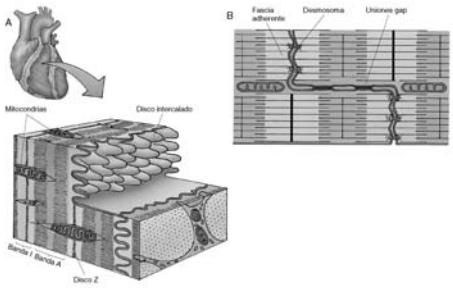


Figura 8.10 **A.** Representación tridimensional del músculo cardíaco a nivel del disco intercalado. **B.** Representación bidimensional de un disco intercalado y sus porciones transversal y lateral. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 178.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

INFARTO DE MIOCARDIO

El término **infarto de miocardio** se refiere a los daños ocasionados al músculo cardíaco por la ausencia de irrigación en el área afectada. La interrupción del flujo sanguíneo puede deberse a la oclusión total de una arteria coronaria ateroesclerótica o la migración de un trombo que se alojaba en un vaso sanguíneo de calibre suficientemente pequeño para ser obstruido por el mismo. El daño es reversible cuando se reanuda la irrigación en el plazo de 20 minutos, a partir de los cuales se convierte en permanente y mueren las células del músculo cardíaco que no reciben perfusión. Las células muertas liberan **troponina I específica de cardiocitos (TnI específica de cardiocitos)**, un marcador del infarto de miocardio, entre 3 y 10 h después de la lesión, que se permanece en el torrente durante de 2 a 3 semanas. Otros marcadores séricos menos específicos son la **creatina cinasa** y la **isozima MB de la creatina cinasa.**

MARCAPASOS ARTIFICIALES

Los **marcapasos artificiales** se implantan en personas afectadas por arritmia no susceptible de tratamiento farmacológico. Estos marcapasos son dispositivos electrónicos que se insertan inmediatamente por debajo de la piel de la clavícula y se conectan con un electrodo introducido por el sistema venoso hasta la aurícula y el ventrículo derechos. En función del tipo de marcapasos utilizado, puede controlar de manera continua la frecuencia del latido cardíaco o bien actuar bajo demanda para regular dicha frecuencia cuando el marcapasos biológico no funciona del modo correcto. Otros marcadores pueden adaptar la frecuencia cardíaca en función del nivel de actividad del individuo. Las baterías de los marcapasos duran unos 15 años. La implantación de estos dispositivos puede realizarse en el marco ambulatorio; la intervención requiere entre 1 y 2 h, o incluso menos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Músculo liso

El músculo liso carece tanto de estriaciones como de túbulos T. Se encuentra en las paredes de las vísceras; no está sometido a un control voluntario, sino que lo regulan diversos factores locales, hormonas y el sistema nervioso autónomo; se divide en:

- **Músculo liso multiunitario,** en el que cada célula posee su propia inervación, o bien
- **Músculo liso unitario** (**de unidades únicas** o **vasculares**), en el que solamente algunas células disfrutan de inervación propia; la información se conduce a otras células del músculo liso a través de uniones gap.

Además de intervenir en la contracción, las células del músculo liso sintetizan diversas macromoléculas que forman parte de la matriz extracelular.

MICROSCOPIA ÓPTICA DE LAS FIBRAS DE MÚSCULO LISO

Las fibras del músculo liso son células fusiformes elongadas cortas con un promedio de longitud de 200 µm o menos y un promedio de diámetro de 5 a 6 µm. El núcleo ovalado único se localiza en el centro de la célula al realizar un corte longitudinal, si bien adopta una posición acéntrica en un corte transversal. La célula gira sobre sí misma durante la contracción, de tal modo que el núcleo remeda un sacacorchos (fig. 8.11). Las células de músculo liso se rodean de una **lámina externa** que está ausente en las uniones gap. Las **fibras reticulares** se incluyen en la sustancia de dicha lámina y aprovechan las fuerzas de contracción.

Algunas tinciones especiales, como la de hematoxilina-hierro, permite visualizar unas delgadas estrías longitudinales que representan grupos de **miofilamentos**. Por otra parte, los **cuerpos densos** que actúan como discos Z aparecen en el citoplasma y a lo largo de la cara citoplásmica del sarcolema. Generalmente, las células del músculo liso suelen formar una hoja en la que cada célula está sometida a un grado alto de empaquetamiento y sus extremos afilados se ajustan casi exactamente a las regiones más anchas de las células adyacentes.

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DEL MÚSCULO LISO

El sarcoplasma de las células del músculo liso de cada polo del núcleo alberga mitocondrias, el retículo sarcoplásmico, el aparato de Golgi y depósitos de glucógeno. Aparecen, además, miofilamentos, aunque no se asocian en una configuración paracristalina como sucede en el músculo estriado.

- Los **filamentos delgados** son semejantes a los del músculo estriado; no obstante, se asocian a la proteína **caldesmona,** que enmascara el sitio activo de la actina G, en lugar de la troponina.
- Los **filamentos gruesos** están formados por subunidades de **miosina II**, aunque en lugar de alinearse de cabeza a cola, las cabezas de miosina sobresalen a lo largo de la longitud del filamento. Esta organización hace posible unas contracciones de duración más prolongada que en el músculo estriado, que no se rigen por la ley de todo o nada. Puede contraerse solamente una porción de la célula de músculo liso.
- Los filamentos intermedios **vimentina** y **desmina** en el músculo liso unitario y **desmina** en el músculo liso multiunitario aprovechan las fuerzas de contracción producidas por los miofilamentos.
- Los filamentos intermedios y delgados se anclan en los **cuerpos densos,** unas estructuras integradas por **actinina α** y otras moléculas vinculadas con los discos Z que aparecen adosados al sarcolema y dispersos en el citoplasma. Los cuerpos densos originan un complejo interconectado que se encarga de hacer girar a las células de músculo liso sobre sí mismas en el transcurso de la contracción.
- El sarcolema de las células de músculo liso posee un sistema bien desarrollado de **balsas lipídicas** ricas en colesterol y esfingolípidos. Estas balsas se asocian con proteínas **caveolina** para crear **cavéolas,** unas vesículas de reducido tamaño que actúan como túbulos T primitivos e inducen la liberación de calcio hacia el sarcoplasma por parte del retículo sarcoplásmico.

CONTROL DE LA CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO

La contracción del músculo liso depende de las concentraciones sarcoplásmicas de calcio y de la disposición de las moléculas de **miosina II,** cuya porción de **meromiosina ligera** se acerca al sitio de unión a actina del dominio S_1 y lo oculta. Los iones de calcio pasan del retículo sarcoplásmico al sarcoplasma a través de las cavéolas y atraviesan el sarcolema a través de canales de calcio. La calmodulina se une a cuatro iones de Ca^{++}, y el complejo así formado activa la fosforilación de la cadena ligera de la miosina reguladora por acción de **MLCK,** lo que permite la separación de la meromiosina ligera y el grupo S_1; la molécula de miosina II se estira (v. fig. 8.11B) y se une a otras moléculas de miosina II para crear un filamento grueso. Asimismo, el calcio se une a la caldesmona para descubrir el sitio de unión del filamento delgado, ambos filamentos se deslizan uno sobre otro, y tiene lugar la contracción muscular. La hidrólisis del ATP es una reacción lenta en el músculo liso, por lo que la contracción tiene una duración prolongada y requiere una cantidad menor de energía. La calmodulina se inactiva como consecuencia de la disminución de las concentraciones sarcoplásmicas de calcio, al igual que la MLCK. La enzima **miosina fosfatasa** retira grupos fosfato de la cadena ligera de la miosina, la miosina II se pliega sobre sí misma y el miofilamento grueso se despolimeriza.

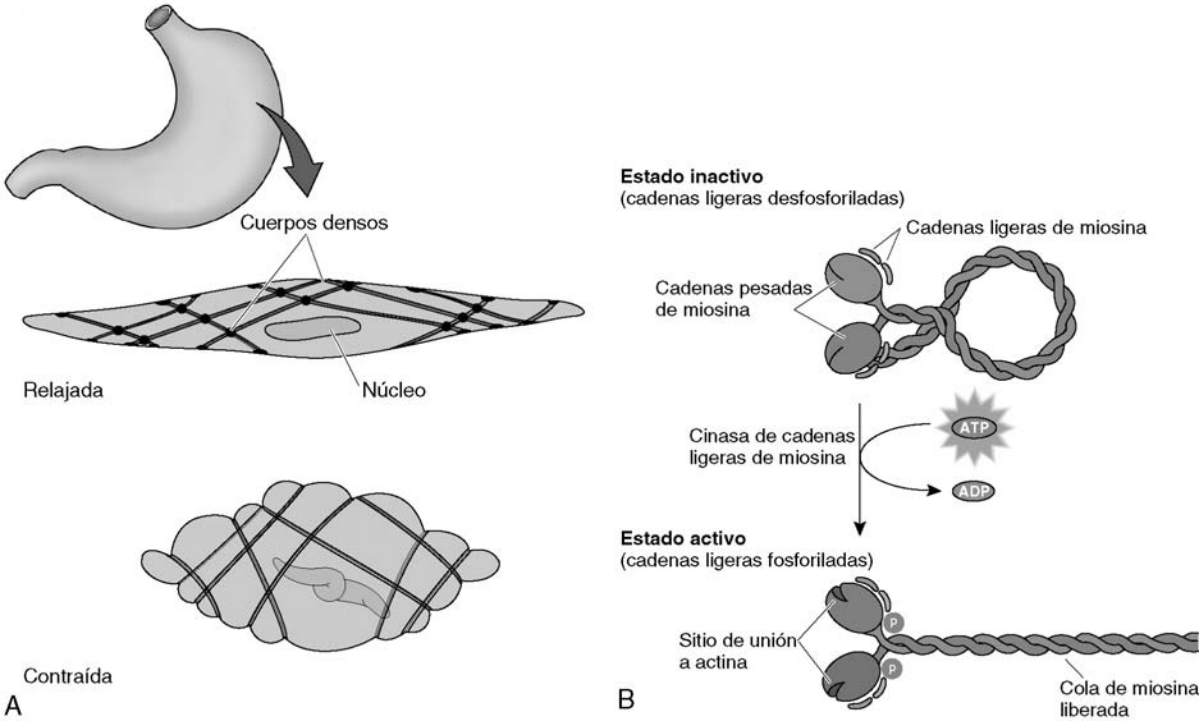


Figura 8.11 **A.** Célula de músculo liso relajada y contraída. **B.** Activación de la molécula de miosina del músculo liso. P, fosfato unido a la cadena ligera de la miosina. (**A.** Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 182.* **B.** Modificado de *Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell. New York, Garland Publishing, 1994.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

LEIOMIOMA

El **leiomioma** es un tumor benigno de las células de músculo liso que suele localizarse en los vasos sanguíneos o la pared del tubo digestivo, en particular en el esófago y el intestino delgado, donde forma nódulos pequeños de células entrelazadas de músculo liso. Los leiomiomas gastrointestinales suelen afectar a adultos de edades comprendidas entre los 30 y los 60 años y no se consideran motivo de preocupación, a no ser que produzcan dolor o se hipertrofien hasta dificultar la deglución, obstruir la luz del tubo digestivo u originar estrangulación intestinal. Suelen tratarse mediante electrocauterización o, en caso necesario, escisión quirúrgica.

LEIOMIOSARCOMA

El **leiomiosarcoma** es un tumor maligno infrecuente de las células de músculo liso que aparece en las paredes de los vasos sanguíneos. Suelen presentar un tamaño mayor que los leiomiomas, si bien su dureza es inferior, y pueden presentar áreas necróticas y hemorrágicas. Las células de músculo liso se dividen activamente y dan lugar a fascículos abundantes. En la mayoría de los casos, el tumor se disemina; las metástasis pueden aparecer entre 10 y 15 años después de la resección del tumor primario; el pronóstico a largo plazo de los pacientes afectados es desfavorable.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

9 TEJIDO NERVIOSO

El tejido nervioso, formado por cientos de miles de millones de **neuronas** que forman una red compleja e intricada de conexiones con otras neuronas y con un gran número de células no nerviosas, actúa como el centro de comunicaciones y la base de datos del organismo. Este centro de comunicación se sustenta en la presencia de **receptores** que reciben información procedente del exterior y del interior del organismo y transmiten estos datos a los centros encargados de su procesamiento, que procesan los datos nuevos y los comparan con la información almacenada en la base de datos, y generan respuestas que se envían a los **órganos efectores** que llevarán a cabo la acción especificada. Unas células no neurales, las células de la **neuroglia,** soportan físicamente a las neuronas y las mantienen metabólicamente.

TÉRMINOS CLAVE

- **Neuronas**
- **Neuroglia**
- **Impulsos nerviosos**
- **Sinapsis**
- **Neurotransmisores**
- **Sistema nervioso somático**
- **Sistema nervioso autónomo**
- **Meninges**

La organización anatómica del sistema nervioso es la siguiente:

- El **sistema nervioso central (SNC)** se compone del encéfalo y la médula espinal.
- El **sistema nervioso periférico (SNP),** formado por 12 pares de nervios craneales y 31 pares de nervios espinales y sus respectivos ganglios, colabora con el sistema nervioso en el desempeño de sus numerosas funciones.

Desde el punto de vista funcional, el SNP puede dividirse en **componentes sensoriales (aferentes)**, que perciben el estímulo y lo transmiten a centros superiores para su procesamiento, y **componentes motores (eferentes)**, los cuales parten del encéfalo o la médula espinal y conducen el estímulo al órgano efector (p. ej., músculo esquelético, músculo cardíaco, músculo liso, glándula). El componente motor del sistema nervioso se subdivide, a su vez, en:

- **Sistema nervioso somático,** que solamente transmite impulsos motores a las células del músculo esquelético del organismo a través de una *única* neurona.
- **Sistema nervioso autónomo,** que conduce impulsos motores al músculo cardíaco, el músculo liso y las glándulas a través de un *sistema integrado por dos neuronas*, en el que un ganglio se interpone entre la **neurona preganglionar** que procede del SNC y la **neurona posganglionar** que parte de dicho ganglio. Otras neuronas, las **células neurogliales,** sustentan a las neuronas encargadas de la transmisión del impulso (fig. 9.1).

Desarrollo del sistema nervioso

Las citocinas sintetizadas por la notocorda estimulan el ectodermo suprayacente, el cual se diferencia para formar el **neuroepitelio** que más tarde se engrosará para dar lugar a la **placa neural.** El plegamiento inicial de los márgenes de esta placa origina el **surco neural;** los márgenes terminan por fusionarse entre sí para formar un **tubo neural** cilíndrico. El encéfalo se desarrolla en el extremo rostral del tubo neural, mientras que la médula espinal se forma en el extremo caudal. Otras estructuras del sistema nervioso, como las células de la neuroglia, las neuronas, el plexo coroideo y el epéndimo, proceden igualmente del tubo neural. Antes de su fusión, una delgada línea de células **(células de la cresta neural)** procedentes de los márgenes de la placa neural se aleja de ésta para originar los siguientes elementos:

- Ganglios sensoriales, ganglios autónomos y neuronas que parten de ellos
- La mayor parte del mesénquima y sus derivados en cabeza y región anterior del cuello
- Odontoblastos
- Melanocitos
- Células cromafines de la médula suprarrenal
- Células de la aracnoides y la piamadre
- Células satélite de los ganglios periféricos
- Células de Schwann

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

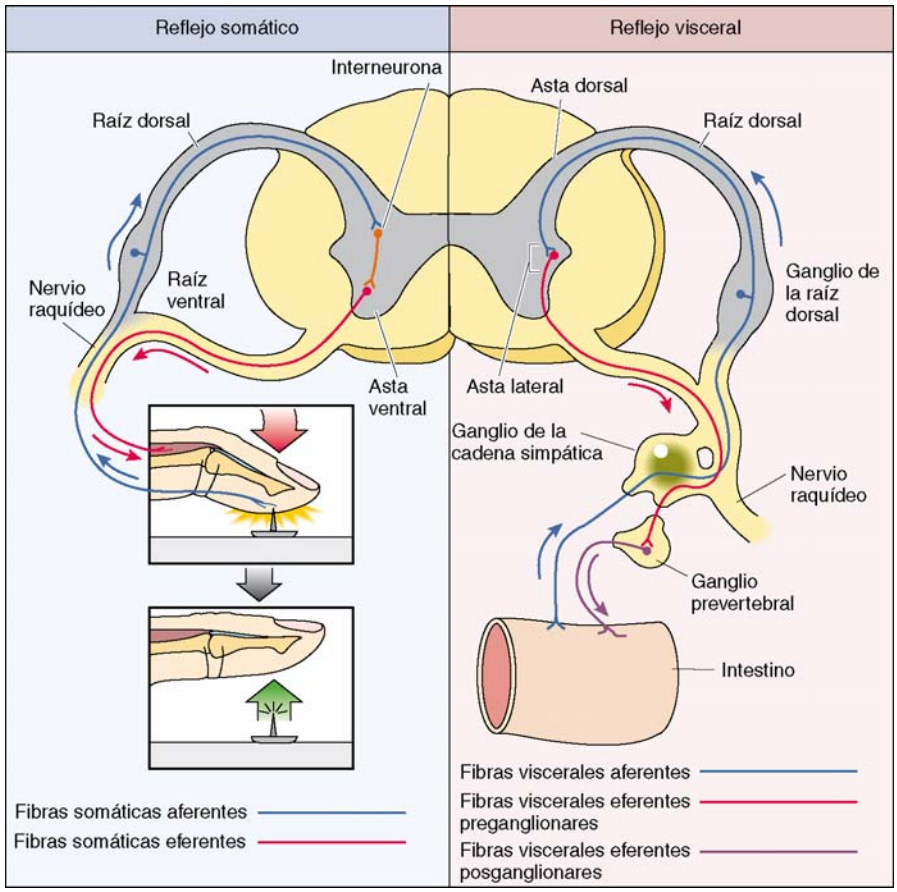


Figura 9.1 Comparación de reflejos somáticos y viscerales. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 207.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El desarrollo del sistema nervioso tiene lugar en una etapa temprana y es un proceso de gran complejidad, por lo que pueden producirse numerosas anomalías y malformaciones congénitas a lo largo de la embriogenia. La **espina bífida** es una anomalía debida a la fusión incompleta del tubo neural que permite la salida de la médula espinal y las meninges a través de la zona no fusionada. La **espina bífida anterior** se debe al cierre incompleto de las vértebras. Las vísceras torácicas y abdominales pueden presentar malformaciones en los casos más graves.

La fusión deficiente del neuroporo anterior origina una bóveda craneal con un encéfalo poco desarrollado, una anomalía congénita que recibe el nombre de **anencefalia** y tiene consecuencias mortales.

La migración anómala de las células corticales puede alterar el funcionamiento de las interneuronas, lo que da lugar a la **epilepsia.**

La **enfermedad de Hirschsprung** o **megacolon congénito** proviene de la ausencia de migración de las células de la cresta neural hacia la pared del colon distal en formación. La ausencia del **plexo de Auerbach** del sistema nervioso entérico, encargado de la inervación del colon distal, lo que origina hipertrofia colónica.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Células del sistema nervioso

El sistema nervioso se compone de dos grupos celulares diferenciados. Las **neuronas** son células nerviosas funcionales; en este grupo se incluyen las células más pequeñas (5 µm) y más grandes (150 µm) del organismo; se encargan de transmitir información al SNC y conducirla desde este. Las **células de la neuroglia** aportan sustento físico y metabólico a las neuronas.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS NEURONAS

Una neurona típica está formada por un **cuerpo celular (pericarion** o **soma)** que consta de un núcleo rodeado de citoplasma y dos tipos de proyecciones, varias **dendritas** y un **axón** solitario (fig. 9.2).

- Los **cuerpos celulares** presentan tamaños y morfologías variadas, si bien la mayoría de ellos tiende a mostrar una forma poligonal en el SNC y una morfología esférica en los ganglios sensoriales. El cuerpo celular alberga al núcleo y diversos orgánulos, entre los que destacan el retículo endoplásmico rugoso (RER) (**corpúsculo de Nissl** en la microscopia óptica), un gran aparato de Golgi perinuclear, mitocondrias abundantes, y un sistema bien desarrollado de microtúbulos, microfilamentos y neurofilamentos. Los microtúbulos poseen **proteína asociada a microtúbulos 2 (MAP-2)**. De igual modo, contiene inclusiones, como **lipofucsina,** una molécula relacionada con la edad que podría corresponder a los restos no degradables de la actividad lisosómica; **melanina,** un pigmento de color marrón oscuro que podría representar los residuos de la síntesis de algunos neurotransmisores (p. ej., noradrenalina y dopamina); **gránulos secretores,** que podrían contener neurotransmisores; y **gotículas lipídicas.**
- Las **dendritas,** proyecciones celulares encargadas de la recepción de estímulos tanto externos como internos, suelen ramificarse y pueden arborizarse para recibir estímulos de diverso origen de manera simultánea, que transmiten en forma de impulso hacia el cuerpo celular. Una misma neurona suele poseer varias dendritas, cada una de las cuales contiene orgánulos, aunque carece del aparato de Golgi, en sus regiones proximales. Las proyecciones se ensanchan en las proximidades del soma y se estrechan conforme se alejan de él. Los neurofilamentos de las dendritas suelen estar en contacto con microtúbulos portadores de proteínas MAP-2. A medida que se ramifican, las dendritas establecen un gran número de sinapsis y las dendritas de algunas neuronas forman pequeños montículos, o espinas, en su superficie con el fin de aumentar el área superficial disponible para la creación de sinapsis.
- El cuerpo celular de una neurona posee solamente un **axón** que se proyecta desde una región especializada del cuerpo celular denominada **cono axonal.** El axón puede recorrer distancias grandes con el fin de aportar inervación motora a músculos y glándulas. El diámetro axonal es variable y determina la velocidad de conducción (es decir, la velocidad se incrementa al hacerlo el diámetro del axón). No obstante, el diámetro es específico de cada tipo de neurona. El axón solitario puede ramificarse en ángulos rectos, formando **axones colaterales,** y puede arborizarse al aproximarse a su diana. Los axones finalizan en **terminales axonales (bulbos terminales, pie terminal, botones terminales)** en los que establecen **uniones sinápticas (sinapsis)** con otras células.
  - El **cono axonal** es una región especializada del cuerpo celular del que parten las dendritas. El citoplasma del interior de esta región carece de RER, aparato de Golgi, ribosomas y corpúsculos de Nissl, si bien contiene abundantes microtúbulos y neurofilamentos que podrían regular el diámetro axonal.
  - Al abandonar el cuerpo celular, el **segmento inicial** del axón está exento de mielina y se denomina zona de **estimulación máxima** *(spike trigger),* en la que se combinan los impulsos excitadores e inhibitorios y se evalúan para decidir acerca de su transmisión.
  - El **axoplasma** (citoplasma axonal) no presenta RER ni polirribosomas, por lo que el cuerpo celular se ocupa de su sustento. Esta región sí contiene retículo endoplásmico liso (REL), abundantes mitocondrias alargadas, microtúbulos con **MAP-3** y neurofilamentos en su extremo distal.
  - La **oligodendroglia** del SNC y las **células de Schwann** en el SNP forman una vaina de mielina (de color blanco) alrededor de algunos axones. El SNC se divide en **sustancia blanca,** en la que la mayoría de los axones están mielinizados, y **sustancia gris,** en la que no lo están.
- Las sustancias contenidas en el interior del axoplasma y el cuerpo celular se transportan mediante un proceso conocido como **transporte axonal,** que puede darse en dos sentidos:
  - **Transporte anterógrado,** encargado de trasladar material como orgánulos, vesículas, actina, miosina, clatrina y enzimas implicadas en la síntesis de neurotransmisores en el terminal axonal hacia el pie terminal. El axón utiliza a la proteína motriz **cinesina** para llevar a cabo este proceso.
  - **Transporte retrógrado** de material, como monómeros y dímeros de tubulina, subunidades de neurofilamentos, enzimas, virus y moléculas a degradar, hacia el soma. El axón emplea la proteína motriz **dineína** para trasladar estos materiales.

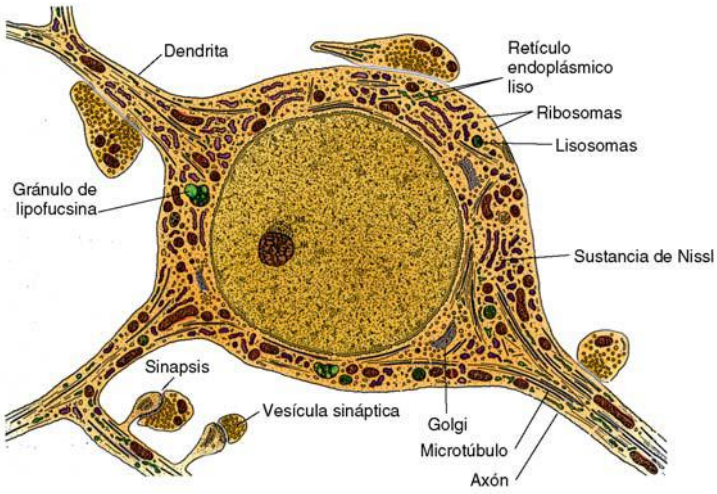


Figura 9.2 Esquema de la ultraestructura del cuerpo celular de una neurona. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 190.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Algunos virus, como el virus herpes simple y el virus de la rabia, aprovechan el transporte axonal retrógrado para diseminarse de una neurona a otra dentro de una cadena. De manera similar se diseminan algunas toxinas, como la producida por *Clostridium tetani,* que ocasiona tétanos, desde la periferia hacia el SNC.

La mayoría de los tumores intracraneales son de origen neuroglial; de manera infrecuente provienen de neuronas pertenecientes al SNC.

Entre los tumores neurogliales figuran los **oligodendrogliomas benignos** y los **astrocitomas malignos** mortales. Otros tumores intracraneales procedentes del tejido conjuntivo del sistema nervioso son el **fibroma benigno** y el **sarcoma maligno.** El **neuroblastoma,** un tumor extremadamente maligno que afecta en su mayoría a lactantes y niños de corta edad, es un tumor del SNP localizado en el seno de la glándula suprarrenal.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CLASIFICACIÓN DE LAS NEURONAS

Las neuronas pueden dividirse en tres grupos con arreglo a su **morfología** y la organización de sus proyecciones (fig. 9.3):

- Las **neuronas unipolares (neuronas seudounipolares)** se localizan en el ganglio de la raíz dorsal y algunos ganglios de los nervios craneales. Poseen solamente una proyección; no obstante, esa única proyección se bifurca en una rama periférica que continúa hasta la célula a la que inerva y una rama central que accede al SNC. La rama periférica da lugar a terminaciones receptoras semejantes a una dendrita y su función es receptora. El impulso pasa al proceso central sin atravesar el cuerpo somático.
- Las **neuronas bipolares** se encuentran en el epitelio olfativo y los ganglios del nervio vestibulococlear. Poseen dos proyecciones: una dendrita y un axón.
- Las **neuronas multipolares** son ubicuas, generalmente se trata de neuronas motoras, y se localizan en la médula espinal y la corteza cerebral y cerebelosa.

Se distinguen tres clases de neuronas según su **función:**

- Las **neuronas sensoriales (aferentes)** son estimuladas por sus receptores dendríticos en la periferia para responder a los estímulos ambientales externos, y en el interior del organismo para responder a los estímulos ambientales internos y transmitir la información al SNC, donde será procesada.
- Las **neuronas motoras (eferentes)** parten del SNC y transmiten sus impulsos a otras neuronas, músculos y glándulas.
- Las **interneuronas,** exclusivas del SNC, actúan como intermediarias entre las neuronas sensoriales y las neuronas motoras; establecen e integran las actividades de los distintos circuitos neuronales.

CÉLULAS NEUROGLIALES

Las **células neurogliales** (fig. 9.4) son, al menos, 10 veces más abundantes que las neuronas; a pesar de carecer de la capacidad de transmisión de los impulsos nerviosos, desempeñan la función clave de sostener y proteger a las neuronas al envolver su soma, dendritas y axones. A diferencia de las neuronas, las células neurogliales pueden sufrir divisiones celulares. Las células neurogliales que forman parte del SNC son los oligodendrocitos, la microglia, los astrocitos y las células ependimarias; las células de Schwann y las células de la neuroglia intervienen en el SNP.

- Los **oligodendrocitos** se dividen en dos grupos:
  - **Oligodendrocitos interfasciculares,** que sintetizan mielina para aislar los axones pertenecientes al SNC. Uno de estos oligodendrocitos puede envolver varios axones en mielina.
  - **Oligodendrocitos satélite,** que rodean el soma de las neuronas grandes, a las que podrían proteger de contactos indeseados.
- Las **células de la microglia** son unas células pequeñas que proceden de la médula ósea y actúan como macrófagos, ya que se incluyen en el sistema fagocítico mononuclear. Residen en el SNC, en el que fagocitan residuos y células dañadas y confieren protección frente a la infección por virus y microorganismos y la invasión tumoral. Asimismo, actúan como células presentadoras de antígenos y secretan citocinas.
- Se han identificado dos tipos de **astrocitos: astrocitos protoplásmicos,** localizados en la sustancia gris del SNC, y **astrocitos fibrosos,** típicos de la sustancia blanca. Sin embargo, se ha propuesto que solamente existiría un tipo de astrocito, cuya presencia en dos ambientes diferentes daría lugar a la expresión de características dispares. Ambos tipos poseen filamentos intermedios, los cuales se distinguen por la **proteína acídica fibrilar glial,** exclusiva de estas células. Los astrocitos retiran moléculas acumuladas, como iones y neurotransmisores, así como sus restos metabólicos en el área en la que se encuentran. Otras funciones de los astrocitos serían la reparación de daños en el SNC, en el que crean tejido cicatricial formado solamente por células; la liberación de glucosa para nutrir a las neuronas de la corteza cerebral y la participación en el desarrollo de la barrera hematoencefálica (BHE) junto a las células endoteliales de los vasos sanguíneos.
  - Los **astrocitos protoplásmicos** poseen **pedicelos** (pies vasculares) que están en contacto con los vasos sanguíneos. Otros astrocitos de este subgrupo situados junto a la piamadre o la médula espinal presentan pedículos que se conectan entre sí para crear una delgada capa adosada a la piamadre, la **membrana piaglial.**
  - Los **astrocitos fibrosos** están dotados de proyecciones prolongadas que se asocian a los vasos sanguíneos y la piamadre sin llegar a entrar en contacto con ellos debido a la presencia de la lámina basal.

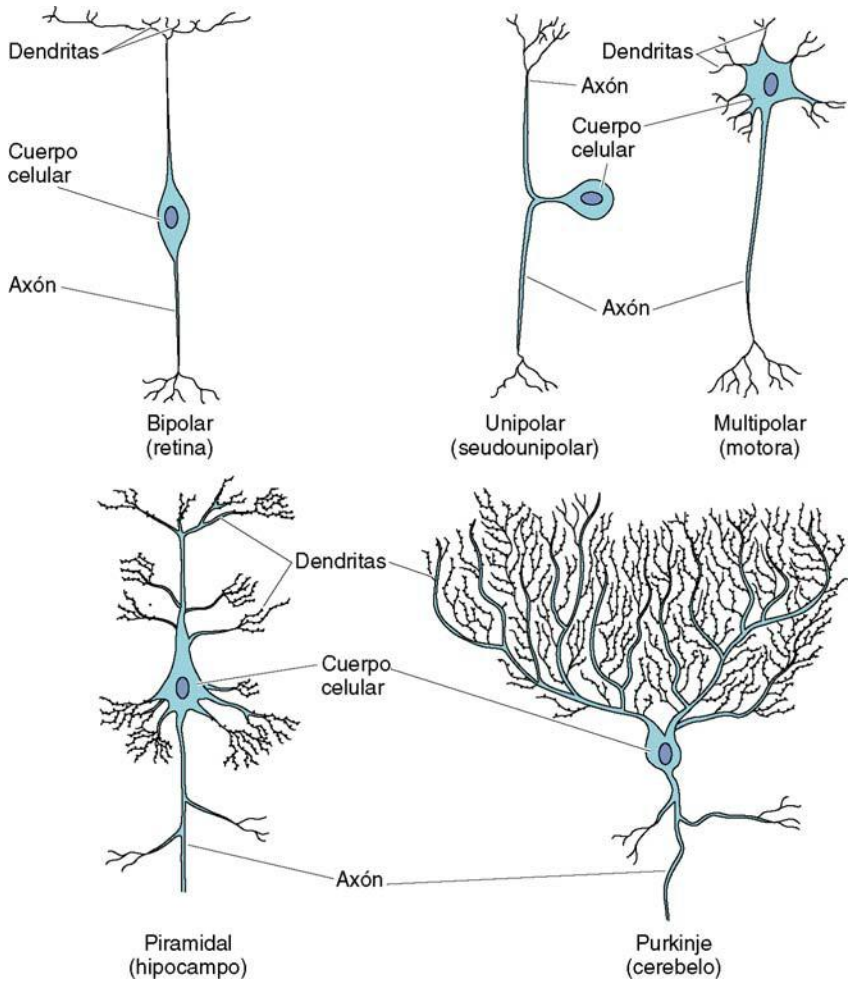


Figura 9.3 Tipos de neuronas. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 189.*)

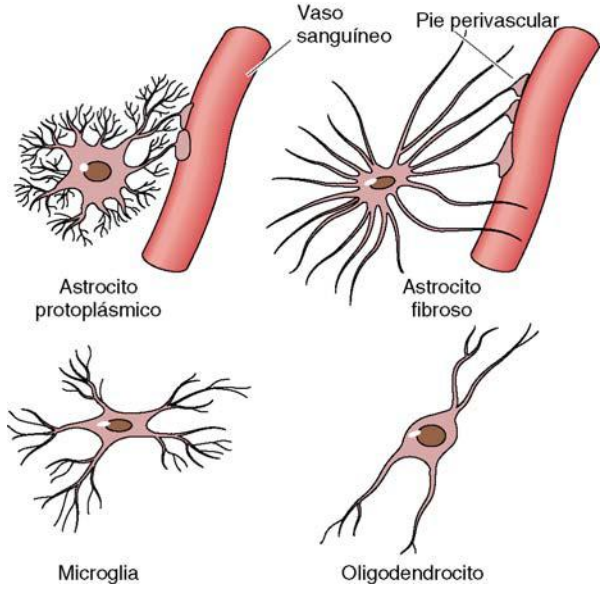


Figura 9.4 Tipos de células neurogliales. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 193.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Las **células ependimarias** son células cúbicas que revisten los ventrículos cerebrales y el canal central de la médula espinal. Intervienen en la formación del **plexo coroideo,** la estructura encargada de sintetizar el **líquido cefalorraquídeo (LCR).** Algunas células ependimarias poseen cilios que potencian la circulación del LCR, mientras que otras, los tanicitos, participan en la transferencia de LCR a las células neurosecretoras del hipotálamo.
- Las **células de Schwann** proceden de células de la cresta neural y, a pesar de considerarse células neurogliales, están restringidas al SNP (fig. 9.5). De manera similar a los oligodendrocitos, las células de Schwann forman una vaina mielinizada o desmielinizada alrededor de los axones que los aísla del exterior; no obstante, a diferencia de aquellas, una sola célula de Schwann puede mielinizar un solo axón, aunque puede envolver varios axones no mielinizados. La vaina de mielina corresponde al plasmalema de la célula de Schwann que se enrosca sobre el axón hasta 50 veces. Las células de Schwann se alinean unas junto a otras y cada una de ellas recubren una sección corta del axón con su membrana plasmática. La región del axón rodeada por una célula de Schwann recibe el nombre de **segmento internodular.** La región comprendida entre dos segmentos internodulares no está mielinizada y se conoce como **nódulo de Ranvier.** Cada célula de Schwann posee su propia lámina basal, por lo que la porción del axón localizada en dicho nodo está cubierta por interdigitaciones de las proyecciones de las células de Schwann y por la lámina basal de estas células; por lo tanto, el axón no está expuesto de forma directa a su entorno. Los oligodendrocitos no forman proyecciones en los nódulos de Ranvier, sino que esa región es ocupada por las proyecciones de un astrocito (fig. 9.6).
  - Los axones de muchas neuronas están mielinizados en el adulto, si bien no todos poseen una cubierta de **mielina** a lo largo del **desarrollo.** La mielinización de los nervios sensoriales no concluye hasta varios meses después del nacimiento. En el SNC, los axones de algunas de las fibras carecen de mielina durante los primeros años de vida.
  - La **mielinización** es un proceso complejo que no se conoce bien aún. La membrana de la célula de Schwann (u oligodendrocitos en el SNC) se enrolla alrededor del axón y el citoplasma se exprime hacia el interior del soma. La cara interna del plasmalema se aproxima a la cara interna del plasmalema y la cara externa se acerca a la cara externa, una relación estrecha que se repite en cada vuelta de la espiral.
  - En la microscopia electrónica, aparece en la membrana enrollada una línea densa de color oscuro, la **línea densa mayor,** que indica la zona de contacto entre las dos caras citoplásmicas de la membrana plasmática de la célula de Schwann. La región en la que se adosan las superficies externas del plasmalema corresponde a una línea de menor grosor llamada **línea intraperíodo.** La línea densa mayor y la línea intraperíodo se alternan entre sí. En las imágenes de gran resolución se observa la existencia de espacios angostos dentro de la línea intraperíodo, los **intersticios intraperíodo;** se trata de un **espacio extracelular** muy pequeño que permite la comunicación entre el axón y el ambiente externo a la vaina de mielina. Por supuesto, tan solo los iones de pequeño tamaño pueden atravesar dichos intersticios.
  - Algunas regiones de la vaina de mielina conservan citoplasma residual, que puede visualizarse en forma de hendiduras conocidas como **incisiones de Schmidt-Lanterman.**
- La membrana de la célula de Schwann que forma la vaina de mielina contiene numerosas glucoproteínas y esfingomielina, así como dos proteínas clave: **proteína cero de mielina (MPZ)** y **proteína básica de mielina (MBP)**. Además de colaborar en la síntesis de mielina, la MPZ ayuda a estabilizar la vaina de mielina. Se cree que MBP también ayuda a mantener la estabilidad de dicha vaina. MPZ no aparece en la mielina del SNC, ya que la **proteína proteolipídica (PLP)** asume sus funciones.
- Las caras externas de las membranas celulares (líneas intraperíodo) se mantienen unidas mediante **uniones estrechas** que no solamente contienen las proteínas típicas, **claudinas** y las **proteínas de la zónula oclusiva,** sino que también presentan **conexina 32 (Cx32).**
- La región de la vaina de mielina en la que el extremo de la espiral de mielina se encuentra más alejado del **axolema** (membrana axonal) se denomina **mesaxón externo.**
- La región de la vaina de mielina en la que el extremo de la espiral se halla más cercano al axolema se llama **mesaxón interno.**
  - El **intersticio intraperíodo** comprende del mesaxón externo al mesaxón interno.

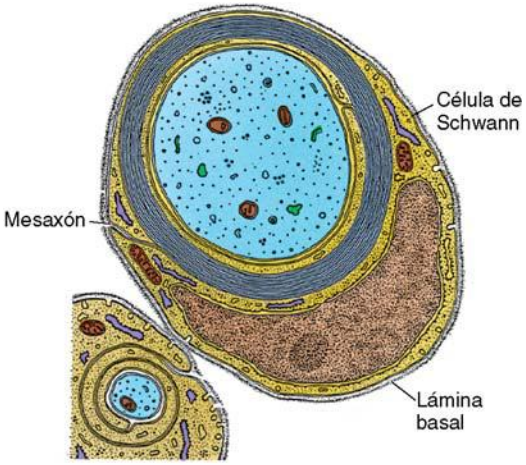


Figura 9.5 Esquema de la estructura fina de una fibra nerviosa mielinizada y su célula de Schwann. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 192.*)

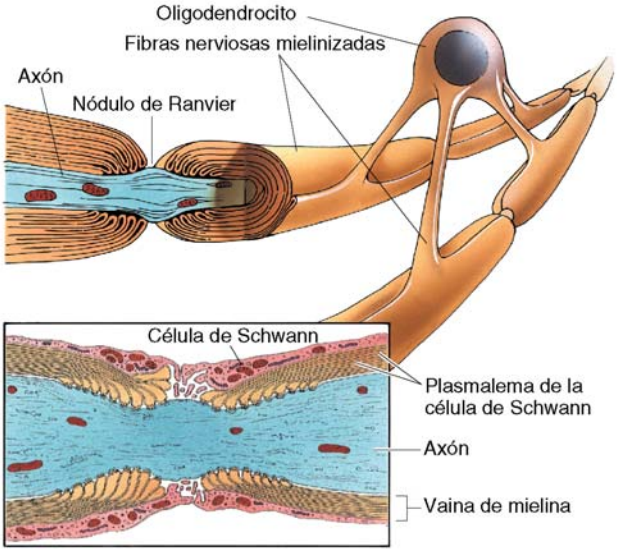


Figura 9.6 Diagrama de la estructura de la mielina en un nódulo de Ranvier de axones del SNC y SNP (recuadro). (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 197.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **esclerosis múltiple,** una alteración de la mielinización del SNC, es una entidad frecuente. Afecta a sujetos de edades comprendidas entre 15 y 45 años de edad y es 1,5 veces más prevalente en la mujer. Se desmielinizan el cerebelo, la sustancia blanca encefálica, médula espinal y nervios craneales y raquídeos. Se producen episodios de inflamación multifocal acompañados de edema y desmielinización de los axones del SNC. Cada uno de estos episodios puede ocasionar un deterioro intenso, neoplasia maligna o ambos en los nervios afectados; en función de las regiones afectadas, la muerte puede sobrevenir en el plazo de unos meses. Estas crisis se siguen de períodos de remisión que pueden prolongarse varios meses o décadas. Cada episodio merma la vitalidad del paciente. Se cree que la esclerosis múltiple representa una enfermedad autoinmunitaria debida a la presencia de un microorganismo. El tratamiento de elección consiste en fármacos inmunosupresores combinados con corticoesteroides y antiinflamatorios.

La **radioterapia** en el encéfalo o la médula espinal provoca la desmielinización de los nervios que se encuentran en el campo de radiación. Por otra parte, las moléculas citotóxicas utilizadas en la **quimioterapia** inducen desmielinización de los axones del sistema nervioso, lo que da lugar a alteraciones neurológicas.

El **síndrome de Guillain-Barré** es un trastorno inmunitario derivado de una infección respiratoria o gastrointestinal reciente. Produce inflamación y desmielinización de los nervios periféricos, lo que se traduce en debilidad muscular en las extremidades. La enfermedad se inicia en un plazo breve y alcanza su máxima intensidad después de varias semanas. Es conveniente elaborar un diagnóstico precoz e instaurar un tratamiento con inmunoglobulinas y fisioterapia.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Generación y conducción de los impulsos nerviosos

Las membranas de las células están **polarizadas** eléctricamente de modo que la cara interna es menos positiva que la externa debido a la diferencia entre las concentraciones iónicas; concretamente, la concentración de iones Na^+ y Cl^- es mayor fuera de la célula que en su interior, mientras que la concentración de iones K^+ es más alta dentro de la célula que fuera de ella. Este rasgo de las membranas es más acusado en las células de mamífero, en las que el **potencial de reposo** de las neuronas grandes es de –90 mV, aunque es menos negativo en las neuronas más pequeñas y las fibras musculares (figs. 9.7 y 9.8). Las neuronas se comunican modulando el **potencial de membrana** mediante su **despolarización** y **repolarización,** de modo que una onda de despolarización se transmite a lo largo de las proyecciones de la neurona hasta llegar a otra neurona, célula muscular o célula de una glándula a través de una unión especializada conocida como **sinapsis.** La membrana plasmática del axón posee, al menos, estos tres canales iónicos y una bomba de Na^+-K^+:

- **Canales de escape de K^+,** que permiten la salida de los iones K^+ de la célula siguiendo un gradiente de concentración de potasio que origina un aumento de las cargas positivas a lo largo de la cara externa de la membrana celular. El canal de escape de K^+ establece el potencial de membrana de reposo, con la intervención minoritaria de las bombas de **Na^+-K^+.**
- **Bombas de Na^+-K^+** de la membrana plasmática, que extraen tres iones Na^+ por cada dos iones K^+ que pasan al citoplasma.
- **Canales de Na^+con compuerta de voltaje,** cuya apertura permite la entrada de iones Na^+ al citosol. Estos canales se abren como consecuencia de la despolarización de la membrana, si bien se trata de una configuración inestable que da lugar a la **inactivación** del canal (es decir, su cierre hasta la siguiente repolarización de membrana al potencial de reposo). Esta capacidad se atribuye a la existencia de dos compuertas, una de las cuales se encuentra en la superficie extracitoplásmica, la **compuerta de activación,** y otra lo hace en la superficie citoplásmica, la **compuerta de inactivación.** Aunque la compuerta de activación permanece abierta debido al cambio de voltaje, la compuerta de inactivación se cierra para impedir el paso de los iones Na^+ a través del canal; este estado recibe el nombre de **período refractario.** Los canales de Na^+ con compuerta de voltaje pueden encontrarse:
  - Cerrados (compuerta de activación cerrada, compuerta de inactivación abierta).
  - Abiertos (compuerta de activación abierta, compuerta de inactivación abierta).
  - Inactivados (período refractario: compuerta de activación abierta, compuerta de inactivación cerrada).
- **Canales de K^+con compuerta de voltaje**, que se abren –de manera muy lenta– cuando la membrana se despolariza, lo que posibilita la salida de iones K^+ de la neurona. Estos canales se cierran como consecuencia de la repolarización de la membrana.

Por lo general, la neurona recibe en estímulo en la **zona de estimulación máxima** del axón. Se modifica, con ello, el potencial de membrana en esa área, y tiene lugar la siguiente secuencia de acontecimientos:

1. Los canales de Na^+ con compuerta de voltaje se **abren** en la zona de estimulación máxima, los iones Na^+ pasan al axón y las elevadas concentraciones de iones Na^+ en la cara interna de la membrana invierten el potencial de membrana, que se **despolariza**.

Continúa en la pág. 118

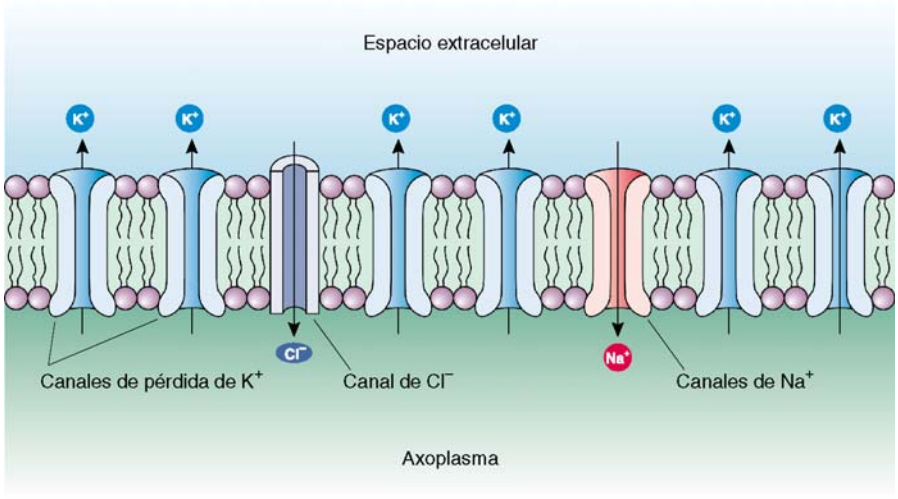


Figura 9.7 Esquema del establecimiento del potencial de reposo en una neurona típica. Los canales de escape de K^+ son más numerosos que los de Na^+ y Cl^-; en consecuencia, el número de iones K^+ que salen de la célula es mayor que el de iones Na^+ y Cl^- que entran en la misma. Los iones positivos son más abundantes en el espacio extracitoplásmico que en el citosol, de modo que se crea una diferencia de potencial en la membrana. No se representan los canales iónicos y las bombas de iones que no intervienen directamente en la creación del potencial de reposo. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 199.*)

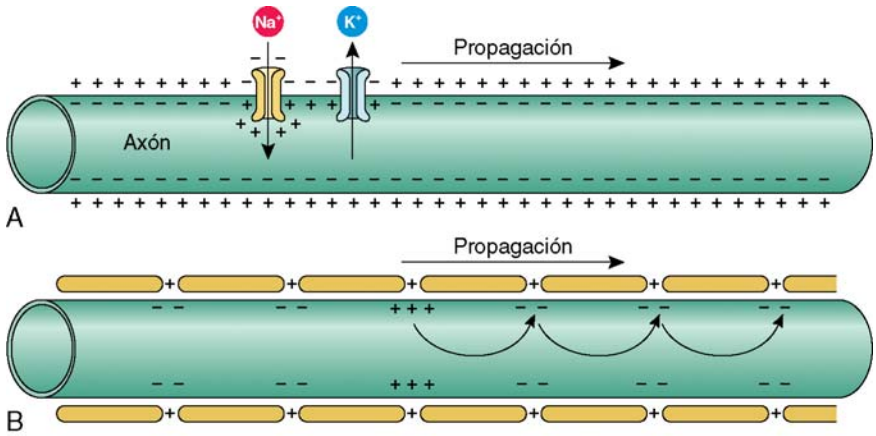


Figura 9.8 Esquema de la propagación de un potencial de acción en un axón no mielinizado **(A)** y mielinizado **(B)**. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 200.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

2. Los **canales de Na^+con compuerta de voltaje** que se habían abierto se inactivan durante unos 2 ms. Los **canales de K^+con compuerta de voltaje** se abren, los iones K^+ abandonan el axón en la zona de estimulación máxima, y la región de esta zona se **repolariza** e, incluso, hiperpolariza durante una fracción de milisegundo (fig. 9.9).
3. Muchos de los iones Na^+ que pasaron al axón en la etapa 1 fluyen en ambas direcciones y podrían provocar la despolarización de las regiones adyacentes del axón. Esta onda de despolarización se diseminaría en ambos sentidos hacia y desde el soma; no obstante, los **canales de Na^+con compuerta de voltaje** hacia el soma se encuentran en el **período refractario** y permanecen cerrados. La **propagación del impulso (onda de despolarización)** no puede avanzar hacia el soma **(propagación retrógrada),** pero sí alejarse de él hacia las **terminales axonales**.
4. Las variaciones del voltaje de membrana descritas se denominan **potencial de acción;** se trata de un proceso de *todo o nada* que puede repetirse hasta 1.000 veces por segundo.

SINAPSIS

Las **sinapsis,** uniones especializadas a través de las cuales se establece la comunicación entre unas células nerviosas con otras o con células efectoras (como células musculares o glándulas), pueden dividirse en dos tipos: **eléctricas** y **químicas.** Las primeras corresponden a uniones gap, aunque apenas aparecen en mamíferos salvo en algunas regiones del SNC. Las segundas requieren la liberación de una **sustancia neurotransmisora** a un espacio intercelular adaptado llamado **hendidura sináptica,** la cual se localiza entre el plasmalema del extremo terminal de un axón **(membrana presináptica)** y una región especializada de la membrana plasmática **(membrana postsináptica)** de otra neurona, célula muscular o célula de una glándula. En la tabla 9.1 se enumeran distintos tipos de sinapsis, que se representan en la figura 9.10. El neurotransmisor secretado al espacio presináptico se une a receptores de la membrana postsináptica, lo que induce la apertura de los **canales iónicos asociados a receptores** que, a su vez, suscita el movimiento de iones a través de la luz del canal. Si el trasiego de iones origina una:

- Despolarización de suficiente magnitud de la membrana postsináptica para iniciar un potencial de acción, el estímulo se denomina **potencial postsináptico excitador,** o bien
- Hiperpolarización de la membrana postsináptica, lo que no desencadena un potencial de acción; el estímulo recibe el nombre de **potencial postsináptico inhibitorio.**

El terminal presináptico, el pie terminal, alberga las vesículas del REL, así como unas vesículas pequeñas con neurotransmisores denominadas **vesículas sinápticas,** de 40 a 60 µm de diámetro. Estas vesículas se agregan en la periferia de la membrana presináptica y en las proximidades de unas regiones conocidas como **sitios activos,** ya que en ellas tiene lugar la fusión de las vesículas con la membrana sináptica, con la consiguiente liberación de sus contenidos en la hendidura sináptica. Las vesículas sinápticas localizadas en el sitio activo están preparadas para liberar su contenido, mientras que las situadas alrededor del mismo se reservan mediante:

- Las proteínas transmembrana de la vesícula **sinapsina I** y **sinapsina II,** que inmovilizan a las vesículas al anclarlas a filamentos de actina.
- Fosforilación de ambas proteínas, que liberan a las vesículas sinápticas de dichos filamentos y permiten su traslado al sitio activo.

La fusión de las vesículas sinápticas del sitio activo con la membrana presináptica se ve facilitada por:

- Entrada de iones Ca^{++} al botón terminal a través de canales de Ca^{++} abiertos como consecuencia de la llegada del potencial de acción al plasmalema del botón terminal.
- Presencia de iones Ca^{++} en el citoplasma que hacen posible la interacción mutua de las proteínas transmembrana de la vesícula sináptica y la membrana presináptica **rab3A, sinaptotagmina, sinaptobrevina, sintaxina, SNAP-25** (proteína de unión para la proteína de fusión sensible a *N*-etilmaleimida soluble-25), y **sinaptofisina,** con el fin de completar el proceso de fusión y permitir la liberación de moléculas neurotransmisoras a la hendidura sináptica.
- La membrana de la vesícula que se incorporó a la membrana presináptica se recupera mediante un proceso de endocitosis mediado por la **envoltura de clatrina,** en el que colaboran proteínas integrales como la **proteína de la envoltura de las vesículas AP-2** y la **sinaptotagmina.** El fragmento de membrana recuperado se transporta de nuevo al REL, en el que será reciclado.

La **membrana postsináptica,** separada de la presináptica por el intersticio sináptico, presenta un grosor mayor que la membrana de la célula postsináptica y alberga receptores para los neurotransmisores liberados en el sitio activo del pie terminal de la neurona presináptica. El grosor de la membrana postsináptica suele reflejar su respuesta al neurotransmisor secretado.

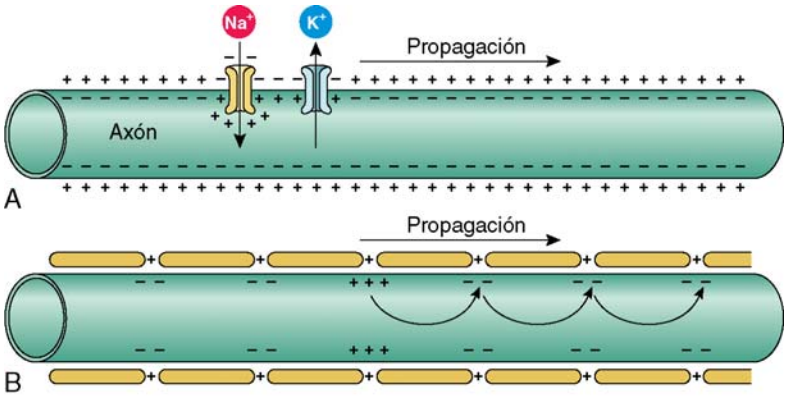


Figura 9.9 Esquema de la propagación de un potencial de acción en un axón no mielinizado **(A)** y mielinizado **(B)**. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 200.*)

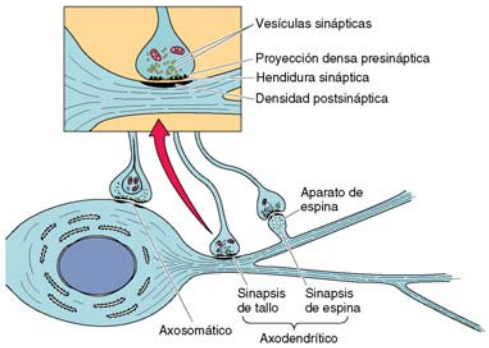


Figura 9.10 Esquema de los tipos de sinapsis. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 201.*)

Tabla 9.1 TIPOS DE SINAPSIS ENTRE DOS NEURONAS

Tipo de sinapsis	Regiones neuronales implicadas
Axodendrítica	Entre axón y dendrita
Axosomática	Entre axón y soma
Axoaxónica	Entre dos axones
Dendrodendrítica	Entre dos dendritas

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La bacteria *Clostridium botulinum* secreta la **toxina botulínica,** una neurotoxina con efecto mortal en concentraciones muy bajas (DL_{50} en administración intravenosa de alrededor de 1 ng/kg). Aunque la toxina es sensible al calor y se desnaturaliza a 60 °C, las esporas bacterianas continúan siendo viables y pueden germinar en condiciones de anaerobiosis. Los microorganismos vegetativos fabrican la toxina; pueden subsistir en alimentos sometidos a una manipulación incorrecta o en latas dañadas. La toxina es una proteasa que escinde específicamente una de las proteínas de fusión (SNAP-25, sintaxina o sinaptobrevina) en las uniones mioneuronales. La presencia de fragmentos de estas proteínas impide la fusión de las vesículas sinápticas de la membrana presináptica y bloquea la liberación de acetilcolina, lo que ocasiona parálisis flácida de la musculatura afectada. En general, la muerte se debe a la parálisis de los músculos respiratorios; no obstante, la toxina actúa durante varios días y, de ser reconocida a tiempo, se puede evitar la muerte mediante la ventilación artificial y la administración de **antitoxinas botulínicas.**

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Neurotransmisores (moléculas de señalización)

La interacción de los **neurotransmisores** con los receptores situados en las células diana pone en marcha una respuesta específica por parte de estas. Los receptores pueden ser:

- **De acción rápida** (el proceso requiere $\leq$ 1 ms), acoplados a los canales iónicos; las moléculas de señalización que los activan se conocen como **neurotransmisores.**
- **De acción lenta** (el proceso puede prolongarse durante varios minutos), acoplados a proteínas G; las moléculas de señalización (que activan un sistema de segundos mensajeros) reciben el nombre de **neuromoduladores** o **neurohormonas.**

Se conocen más de 100 neurotransmisores/neurohormonas, que pueden asignarse a tres grupos diferentes (tabla 9.2):

- Transmisores de pequeño tamaño molecular (acetilcolina, aminoácidos, aminas biogénicas)
- Neuropéptidos (péptidos opioides, péptidos gastrointestinales, hormonas liberadoras hipotalámicas, hormonas almacenadas en la neurohipófisis)
- Gases (óxido nítrico y monóxido de carbono)

Los neurotransmisores pueden inducir distintas respuestas en condiciones diferentes y la configuración del receptor postsináptico puede determinar su efecto en la célula postsináptica. Habitualmente, la comunicación interneuronal en las sinapsis precisa de la intervención de varios neurotransmisores **(transmisión de volumen),** en particular en las células del encéfalo, en las que los neurotransmisores se encuentran en el líquido intercelular y provocan la activación de grupos de células portadoras de los receptores correspondientes en lugar de activar una sola célula. La transmisión de volumen es un proceso de **acción lenta** que podría relacionarse con el estado de vigilia, la función autónoma, la sensibilidad al dolor y el estado de ánimo. Por el contrario, la comunicación sináptica es un proceso de **acción rápida.**

Nervios periféricos

Los nervios periféricos se componen de fibras nerviosas sensoriales y motoras recubiertas por revestimientos que permiten su visualización a simple vista. Los haces así formados, llamados **fascículos,** muestran una coloración blanquecina debido a la presencia de mielina en muchas de las fibras que los integran.

REVESTIMIENTOS DE TEJIDO CONJUNTIVO

Los nervios del fascículo se rodean de tres capas de tejido conjuntivo (fig. 9.11):

- **Epineuro,** la envoltura más externa, recubre por completo al nervio y se continúa con la duramadre del SNC. Es más grueso en el origen del nervio que sale del SNC y se adelgaza conforme se ramifica el nervio hasta desaparecer. Está formado por tejido conjuntivo colagenoso denso irregular que se entremezcla con fibras gruesas de elastina. La organización de las fibras de colágeno de la vaina pretende impedir su distensión.
- **Perineuro,** la capa media de los revestimientos de tejido conjuntivo, rodea a cada fascículo nervioso. Se compone de una delgada lámina de tejido conjuntivo irregular denso en el que aparecen escasas fibras de colágeno y fibras elásticas. La superficie interna del perineuro se recubre de capas de células epitelioides y una lámina basal que separa el compartimento neuronal del tejido conjuntivo.
- **Endoneuro,** la capa más interna, envuelve a cada fibra nerviosa. Está en contacto con la lámina basal de las células de Schwann, de modo que se aísla del perineuro y dichas células. En las proximidades del extremo de la fibra, se compone solamente de algunas fibras de colágeno de tipo III.

CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LOS NERVIOS

Los nervios se componen de fibras sensoriales o motoras o de ambas. Los primeros, llamados **fibras nerviosas aferentes,** conducen señales nerviosas desde los receptores sensoriales hasta el SNC para su procesamiento. Las últimas, las **fibras nerviosas eferentes,** parten del SNC y transmiten impulsos motores hacia los órganos efectores. Los nervios mixtos son los más frecuentes y están formados por fibras nerviosas aferentes (fibras sensoriales) y eferentes (fibras motoras).

Tabla 9.2 NEUROTRANSMISORES FRECUENTES Y FUNCIONES INDUCIDAS POR SU RECEPTOR

Neurotransmisor	Grupo de compuestos	Función
Acetilcolina	Molécula transmisora pequeña; no proviene de aminoácidos	Uniones mioneuronales, todas las sinapsis parasimpáticas y las sinapsis simpáticas preganglionares
Noradrenalina	Molécula transmisora pequeña; amina biogénica; catecolamina	Sinapsis simpáticas posganglionares (salvo en glándulas sudoríparas ecrinas)
Ácido glutámico	Molécula transmisora pequeña; aminoácido	Sensorial presináptico y corteza; neurotransmisor excitador más frecuente en el SNC
GABA	Molécula transmisora pequeña; aminoácido	Neurotransmisor inhibidor más frecuente en el SNC
Dopamina	Molécula transmisora pequeña; amina biogénica; catecolamina	Ganglios basales del SNC; inhibidor o excitador según el receptor
Serotonina	Molécula transmisora pequeña; amina biogénica	Inhibición del dolor; control del estado de ánimo; sueño
Glicina	Molécula transmisora pequeña; aminoácido	Tallo encefálico y médula espinal; inhibidor
Endorfinas	Neuropéptido; péptido opioide	Analgésica; ¿inhibición de la transmisión del dolor?
Encefalinas	Neuropéptido; péptido opioide	Analgésica; ¿inhibición de la transmisión del dolor?

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 204.*

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **corea de Huntington** es una enfermedad genética que comienza con dolor articular, seguido de sacudidas de las articulaciones de las extremidades. Estas manifestaciones evolucionan dando lugar a espasmos de las articulaciones, con deformaciones acompañadas de demencia y disfunción motora. La enfermedad hace su aparición entre la tercera y la cuarta década de vida. Se atribuye a la desaparición de las células encargadas de sintetizar el ácido γ-aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibidor. La demencia se ha vinculado con la pérdida de las células que secretan acetilcolina.

La **enfermedad de Parkinson,** la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, se caracteriza por el temblor de reposo, la bradicinesia, la rigidez y la facies similar a una máscara. Esta entidad se debe a la desaparición de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, lo cual se traduce en la ausencia de dopamina en el encéfalo. Se han propuesto y estudiado distintos tratamientos, aunque la mayoría de ellos solamente aporta un alivio temporal sin evitar la muerte de las neuronas dopaminérgicas. Se está investigando el trasplante de células modificadas mediante ingeniería genética para secretar dopamina y capaces de restablecer conexiones con ciertas células del encéfalo que requieren dopamina. Un tratamiento utilizado en la actualidad, la **estimulación cerebral profunda** (un tratamiento basado en un dispositivo similar a un marcapasos), supone la implantación de electrodos en el tálamo y el globo pálido con la finalidad de reducir la rigidez y el temblor y potenciar el equilibrio.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN

La **velocidad de conducción nerviosa** es directamente proporcional al grado de mielinización (tabla 9.3). Los iones solamente pueden atravesar la membrana plasmática en los nódulos de Ranvier en los nervios mielinizados, ya que la vaina de mielina presente en los internódulos impide el intercambio iónico en la membrana y los canales de Na^+ con compuerta de voltaje se concentran en dichos nodos. Los potenciales de acción viajan de un nodo a otro en un proceso denominado **conducción saltatoria.** Las fibras no mielinizadas, que tan solo están rodeadas por una capa de plasmalema de las células de Schwann, no pueden impedir la salida de iones Na^+ a favor de gradiente y los canales de Na^+ con compuerta de voltaje se distribuyen en la membrana plasmática axonal. El proceso de conducción, conocido como **conducción continua,** es más lento y se asocia a un gasto mayor de energía.

Sistemas nerviosos motor somático y autónomo

La musculatura esquelética recibe su **inervación motora somática** a través de neuronas eferentes individuales cuyos cuerpos celulares pertenecen al SNC. El músculo liso, el músculo cardíaco y las glándulas reciben **inervación motora autónoma** por medio de una cadena bineuronal en la que el soma de la primera neurona se halla en el SNC y el de la segunda lo hace en un ganglio autónomo del SNP.

- El **sistema nervioso motor somático** (fig. 9.12) se compone de **nervios motores raquídeos** que parten del asa ventral de la médula espinal y **nervios motores craneales** que inervan músculos esqueléticos a partir de núcleos motores de ciertos nervios craneales. Al salir del SNC, las neuronas motoras raquídeas viajan en los nervios raquídeos hasta el músculo, en el que hacen sinapsis con la placa terminal motora.
- El **sistema nervioso autónomo** (v. fig. 9.12) es un sistema motor involuntario que inerva al músculo liso, el músculo cardíaco y las glándulas. A diferencia del anterior, el sistema nervioso autónomo utiliza dos neuronas para alcanzar a los órganos efectores. La primera neurona motora de la cadena, la **neurona preganglionar,** sale del SNC y su axón se prolonga hasta un **ganglio autónomo** que no pertenece al dicho sistema y en el que establece sinapsis con cuerpos celulares multipolares de **neuronas posganglionares** localizadas en dicho ganglio. Los axones de las neuronas posganglionares abandonan el ganglio y viajan hasta el **órgano efector** (músculo liso, músculo cardíaco, glándula). Las sinapsis posganglionares de los órganos efectores son más generalizadas que las del sistema nervioso somático, puesto que el neurotransmisor se distribuye en un área más amplia y su efecto es más extenso. Por otra parte, los músculos que se activan para contraerse pueden transmitir la estimulación a otros músculos adyacentes a través de las uniones gap.

Tabla 9.3 CLASIFICACIÓN DE LAS FIBRAS NERVIOSAS PERIFÉRICAS

Grupo de fibras	Diámetro (μm)	Velocidad de conducción (m/s)	Función
Fibras de tipo A: mielinización intensa	1-20	15-120	Fibras somáticas eferentes de gran velocidad; fibras que registran dolor agudo, temperatura, contacto, presión y propiocepción
Fibras de tipo B: mielinización menos intensa	1-3	3-15	Fibras de velocidad moderada; fibras viscerales aferentes; fibras autónomas preganglionares
Fibras de tipo C: ausencia de mielinización	0,5-1,5	0,5-2	Fibras de velocidad baja; fibras autónomas posganglionares; dolor crónico

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 206.*

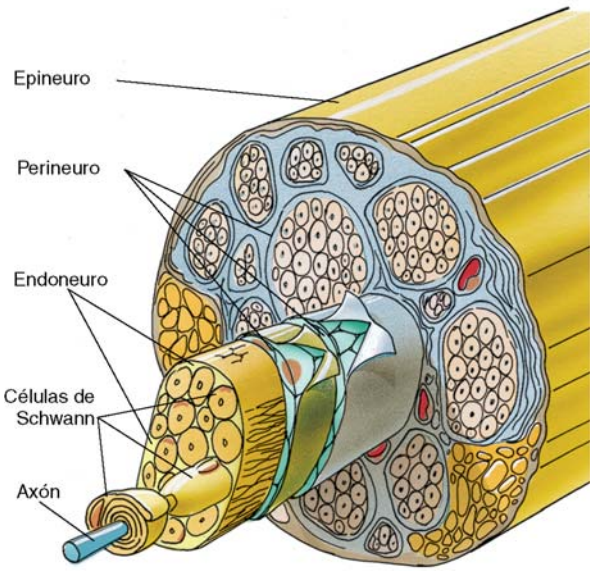


Figura 9.11 Estructura de un haz nervioso. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 205.*)

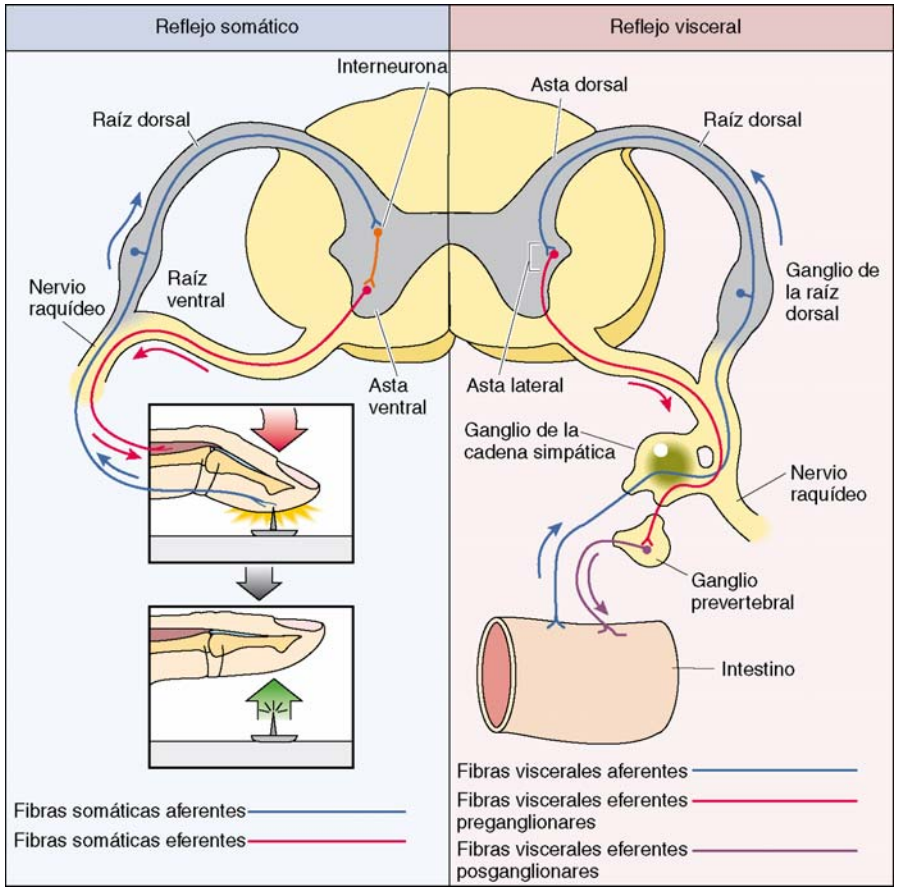


Figura 9.12 Comparación de reflejos somáticos y viscerales. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 207.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La inervación autónoma puede subdividirse en dos grupos diferentes desde el punto de vista funcional: el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático. En términos generales, se puede afirmar que el sistema nervioso simpático desempeña una función vasoconstrictora, mientras que el parasimpático lleva a cabo funciones secretoras y motoras.

- El **sistema nervioso simpático** prepara al organismo para la respuesta de *lucha o huida* al ralentizar la actividad de las vísceras; dilatar las pupilas; aumentar la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria; e intensificar la irrigación de la musculatura esquelética (fig. 9.13).
- El **sistema nervioso parasimpático** prepara al organismo para *el descanso y la digestión* al potenciar la actividad visceral; contraer las pupilas; reducir la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria; y reducir la irrigación de los músculos esqueléticos (v. fig. 9.13).

El neurotransmisor que actúa entre las neuronas preganglionar y posganglionar de los sistemas nervioso simpático y parasimpático es la **acetilcolina,** que también actúa entre la neurona posganglionar y el órgano efector en el sistema nervioso parasimpático. El neurotransmisor presente entre la neurona posganglionar y el órgano efector en el sistema nervioso simpático es la **noradrenalina.**

Ganglios

Los **ganglios** son acumulaciones de cuerpos celulares de neuronas que se localizan fuera del SNC y desempeñan la misma función general (v. fig. 9.13). Se distinguen dos grupos de ganglios:

- **Ganglios sensoriales,** asociados a todos los nervios sensoriales que parten de la médula espinal y los nervios craneales V, VII, IX y X. Los ganglios sensoriales vinculados a la médula espinal se llaman **ganglios de la raíz dorsal,** mientras que los asociados a los nervios craneales reciben nombres especiales para cada uno de estos nervios.
  Los ganglios sensoriales contienen **neuronas unipolares.** El endoneuro del axón se continúa con el tejido conjuntivo que rodea al ganglio.
  Los receptores especializados que envuelven los extremos distales de los nervios periféricos poseen la capacidad de transducción de varios estímulos y de generar un potencial de acción, que pasa directamente al encéfalo o la médula espinal para su procesamiento.
- **Ganglios autónomos,** cuya función es motora. Los cuerpos celulares de las **neuronas parasimpáticas** preganglionares se encuentran en el encéfalo y la médula espinal sacra, mientras que los de las **neuronas simpáticas** se hallan en ciertos segmentos de la médula espinal torácica y lumbar. Los axones de las **neuronas motoras preganglionares** conectan con sus ganglios en las sinapsis con los **cuerpos celulares de las neuronas motoras posganglionares**. Los axones de las neuronas posganglionares pueden unirse de nuevo al nervio periférico del que partieron en su recorrido hacia los órganos efectores. Muchas fibras parasimpáticas posganglionares localizadas en la cabeza se unen a ramificaciones del nervio trigémino (PC V) al abandonar el ganglio para viajar hasta los órganos efectores. Las neuronas parasimpáticas posganglionares que proceden del **plexo de Meissner** o de **Auerbach,** situado en las paredes del aparato gastrointestinal, hacen sinapsis en los órganos efectores cercanos.

Los ganglios simpáticos se restringen a los ganglios de la cadena simpática paralela a la columna vertebral o bien a los ganglios colaterales localizados a lo largo de la aorta abdominal. Los ganglios parasimpáticos asociados a los nervios craneales se encuentran en la cabeza (con excepción de los pertenecientes al PC X), mientras que los asociados a los nervios sacros lo hacen en el órgano al que inervan.

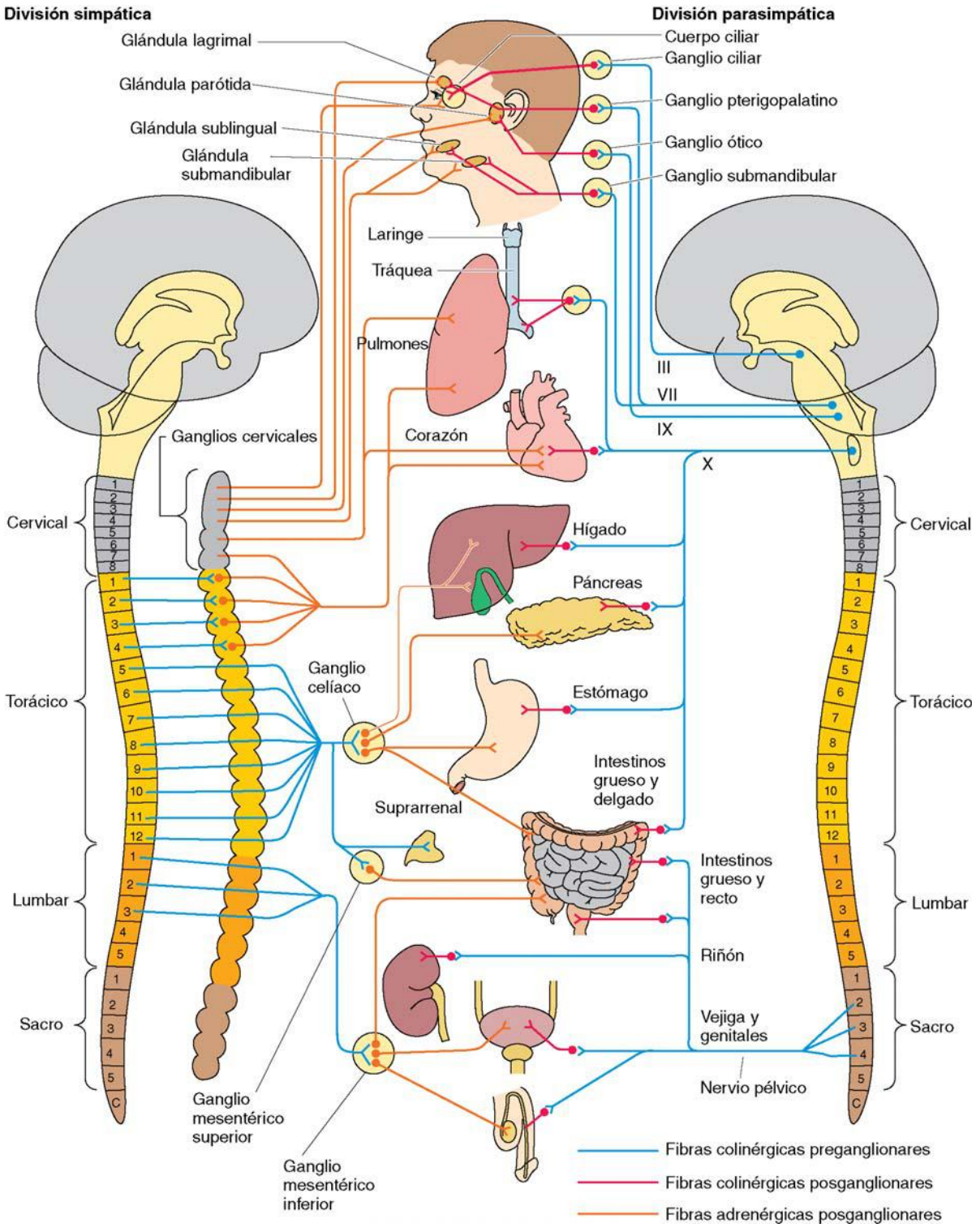


Figura 9.13 Sistema nervioso autónomo. *Izquierda*. División simpática. *Derecha*. División parasimpática. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 209.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Sistema nervioso central

El encéfalo y la médula espinal se componen de:

- **Sustancia blanca,** la cual contiene principalmente fibras nerviosas mielinizadas acompañadas de fibras no mielinizadas y células de la neuroglia. La abundante mielina que recubre los axones le confiere su coloración blanquecina.
- **Sustancia gris,** formada por acumulaciones de cuerpos celulares de neuronas y sus dendritas junto a axones no mielinizados. El color grisáceo refleja la ausencia de mielina.

La red enmarañada formada por los axones, las dendritas y las proyecciones de las células de la neuroglia conforman el **neurópilo.** Los agregados localizados de cuerpos neuronales en la sustancia blanca reciben el nombre de **núcleos.** La sustancia gris se localiza en la periferia del encéfalo, mientras que la blanca se halla en niveles más profundos; en la médula espinal, la sustancia gris se encuentra por debajo de la blanca. En un corte transversal de la médula espinal, la sustancia gris forma una *H* y su centro representa el **conducto central,** un angosto canal revestido por **células ependimarias** que contienen **LCR.** Las proyecciones centrales de las neuronas sensoriales llegan a los cuerpos celulares de las **interneuronas** de las **astas dorsales,** las caras superiores de las barras verticales de la H. Los axones de las interneuronas terminan en los cuerpos celulares de las neuronas motoras en la parte inferior de las barras verticales de la H, las **astas ventrales.** Los axones de las neuronas motoras atraviesan las raíces centrales para salir de la médula espinal.

MENINGES

Las meninges representan los tres tejidos conjuntivos que recubren el cerebro y la médula espinal: la capa externa o **duramadre,** la capa intermedia o **aracnoides** y la capa interna o **piamadre** (fig. 9.14).

1. La **duramadre,** la capa más externa de las meninges, difiere en el encéfalo y la médula espinal. La **duramadre craneal** está formada por tejido conjuntivo denso, el cual consta de dos componentes distintos:
   - Una **capa perióstica** adosada íntimamente al cráneo, que actúa también como periostio de la cara interna de la bóveda craneal. Presenta una vascularización rica y contiene células osteoprogenitoras, fibroblastos y haces de colágeno de tipo I.
   - La capa interna de la duramadre, la **capa meníngea,** posee fibroblastos de tinción oscura con proyecciones largas, fibras delgadas de colágeno organizadas en láminas y pequeñas arterias. La región más interna de la capa meníngea, la **capa celular limítrofe**, se compone de una delgada capa de fibroblastos envueltos por una matriz extracelular desorganizada que carece de fibras de colágeno y se extiende hacia la capa meníngea.

La **duramadre raquídea** no se dispone en capas. A diferencia de la capa perióstica, no se adhiere al canal vertebral, sino que forma un tubo continuo que rodea a la médula espinal desde el agujero occipital hasta el segundo segmento craneal. A lo largo de este conducto, los nervios raquídeos atraviesan la duramadre raquídea y el espacio comprendido entre el canal vertebral óseo y esta membrana, llamado **espacio epidural,** contiene grasa epidural y un plexo venoso.

2. La **aracnoides** avascular se compone de dos capas:
   - Una lámina aplanada que se encuentra adosada a la duramadre.
   - Una segunda capa integrada por fibroblastos modificados de organización laxa **(células trabeculares aracnoideas)** junto a algunas fibras de colágeno y fibras elásticas de las **trabéculas** en contacto con la piamadre.
   - El espacio comprendido entre la lámina aplanada adyacente a la duramadre y las trabéculas en contacto con la piamadre se conoce como **espacio subaracnoideo.**
   - Los vasos sanguíneos atraviesan la aracnoides conforme avanzan desde la duramadre hacia la piamadre, aunque están aislados de la aracnoides y el **espacio subaracnoideo** por una lámina de fibroblastos procedentes de aquella. El espacio subaracnoideo es un compartimento real ocupado por LCR, mientras que el espacio subdural, comprendido entre la duramadre y la capa laminar de la aracnoides en contacto con esta, representa un espacio potencial. Unas regiones especializadas de la aracnoides, las **vellosidades aracnoideas,** se prolongan hacia los senos venosos de la duramadre y transportan el LCR desde el espacio subaracnoideo a dichos senos.
3. La capa interna de las meninges, la **piamadre,** contiene fibroblastos aplanados, mastocitos, macrófagos y linfocitos; se encuentra en contacto estrecho con el encéfalo y la médula espinal. Sin embargo, una delgada membrana formada por **proyecciones neurogliales,** que se adhieren a las finas fibras reticulares y elásticas de la piamadre para formar una barrera física en la periferia del SNC, separa esta capa del parénquima encefálico. La profusa red vascular que irriga la piamadre se recubre de una capa de células de la piamadre, que son sustituidas por células de la neuroglia conforme van atravesando el tejido nervioso.

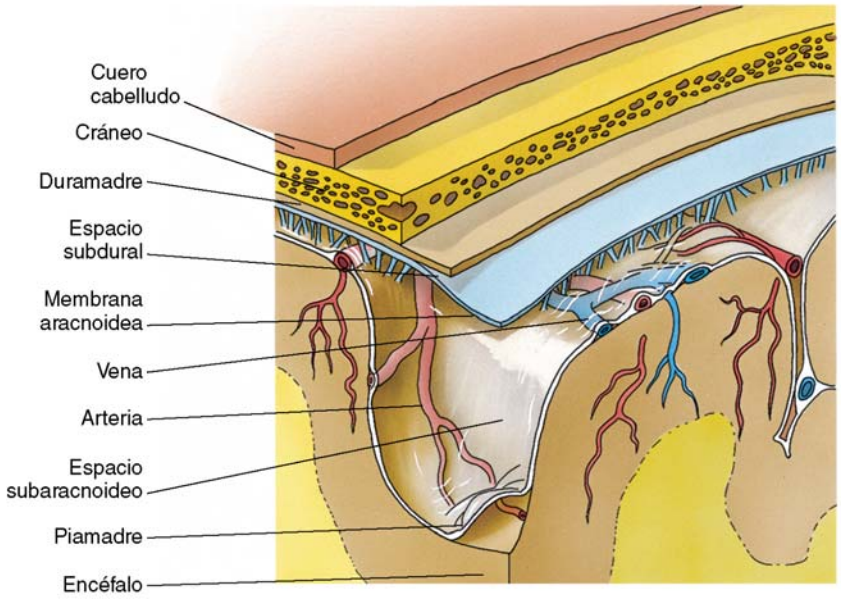


Figura 9.14 El cráneo y las capas de las meninges que recubren el encéfalo. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 212.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Los tumores meníngeos, llamados **meningiomas,** suelen desarrollarse con lentitud y ser benignos, si bien pueden manifestarse con síntomas clínicos graves, como compresión cerebral o aumento de la presión intracraneal.

La **meningitis,** una inflamación de las meninges, puede deberse a la infección por bacterias o virus que han logrado acceder al LCR. La meningitis de etiología vírica no suele entrañar un riesgo alto, mientras que la de origen bacteriano es muy contagiosa además de considerarse una enfermedad muy grave. El acceso del patógeno al organismo puede darse a través de la nariz, el oído o la garganta, desde donde puede transmitirse por medio de las secreciones respiratorias al toser o besarse. La meningitis debuta con fiebre, rigidez nucal, náuseas y vómitos. El diagnóstico de esta entidad se sustenta en los resultados del análisis del LCR obtenido mediante punción lumbar; su tratamiento consiste en antibioterapia. Actualmente se dispone de vacunas que confieren protección frente a algunas de las bacterias frecuentes que producen meningitis.

La **barrera hematoencefálica (BHE)** posee una notable capacidad de discriminación a la hora de permitir el paso al SNC de moléculas procedentes del torrente circulatorio, de modo que evita la entrada de la mayoría de los fármacos, muchos antibióticos, toxinas y algunos neurotransmisores, como dopamina, en el tejido neural. La perfusión de una solución hipertónica de manitol altera temporalmente las uniones estrechas de la BHE en un grado suficiente para hacer posible el paso de algunos fármacos. Otro método utilizado para superar la BHE es la unión del fármaco de interés a anticuerpos frente a **receptores de transferrina** localizados en las células endoteliales de los capilares, lo que facilita su transporte hacia el SNC.

Algunas enfermedades o trastornos que afectan al SNC, como los accidentes cerebrovasculares, los tumores y las infecciones, alteran la BHE al reducir su funcionamiento y permitir el transporte de sustancias tóxicas y metabolitos indeseados al tejido neural.

El espacio subaracnoideo es un espacio real ocupado por LCR, mientras que el **espacio subdural,** localizado entre la duramadre y una capa laminar de la aracnoides adosada a esta, solamente representa un espacio potencial. Puede convertirse en un espacio real cuando la sangre de una hemorragia separa las dos capas; este trastorno se conoce como **hemorragia subdural.**

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

Las células endoteliales de los **capilares continuos** del tejido neural establecen uniones estrechas entre sí para crear la **barrera hematoencefálica (BHE),** la cual restringe el paso de las sustancias transportadas en el torrente circulatorio hacia el territorio del SNC.

- Ciertas moléculas, como el O_2, el CO_2, el agua y los lípidos de pequeño tamaño, pueden atravesar libremente la BHE.
- La mayoría de las restantes sustancias, como la glucosa, los nucleósidos y los aminoácidos, han de ser translocadas por proteínas transportadoras y canales iónicos específicos para ellas.
- Otros compuestos se transfieren por medio de mecanismos de **transporte mediado por receptores.**

Los **astrocitos,** cuyas proyecciones generan **pies terminales** que rodean por completo la lámina basal de los capilares pertenecientes al SNC, refuerzan la BHE. Los botones terminales crean una envoltura cilíndrica, la **glía perivascular limitante.** Los astrocitos participan, igualmente, en el transporte de metabolitos de los capilares a las neuronas y en la captación de iones K^+ y neurotransmisor de los espacios extracelulares en los que se encuentran inmersas las neuronas y sus proyecciones.

PLEXO COROIDEO

El **plexo coroideo,** que se compone de pliegues muy vascularizados de piamadre rodeados de células ependimarias cúbicas, se proyecta hacia los ventrículos cerebrales y fabrica alrededor del 50% del volumen del LCR. Se desconoce en qué lugar del encéfalo se produce el volumen restante. El LCR rellena los ventrículos cerebrales, el conducto central de la médula espinal y los espacios subaracnoideos.

Líquido cefalorraquídeo

El **LCR** es un líquido transparente en el que escasean las proteínas y abundan los electrolitos y que contiene una reducida población de linfocitos y otras células (tabla 9.4). Este líquido se sintetiza de manera constante a una velocidad de 0,2 a 0,6 ml/min y es transferido hacia los senos venosos durales por las vellosidades aracnoideas a una velocidad similar, de modo que su formación y resorción funcionan como una bomba que impulsa su circulación a través de los ventrículos cerebrales, el conducto central de la médula espinal y los espacios subaracnoideos. Este líquido sustenta la actividad metabólica del SNC y confiere protección frente a fuerzas repentinas que podrían afectar al encéfalo y la médula espinal.

CORTEZA CEREBRAL

El encéfalo se divide en dos hemisferios cuya capa más externa se compone de sustancia gris, la **corteza cerebral,** y recubre una gruesa capa de sustancia blanca situada en niveles más profundos del mismo. La corteza cerebral se pliega en áreas elevadas denominadas **circunvoluciones,** las cuales se separan mediante unas depresiones conocidas como **surcos.**

- El encéfalo lleva a cabo multitud de funciones, como la memoria, el aprendizaje, la integración de la información sensorial, el análisis de datos, el comienzo de la respuesta motora y el procesamiento del pensamiento.
- La corteza cerebral engloba seis capas horizontales; las neuronas de cada una de ellas presentan unos rasgos morfológicos específicos de cada capa (tabla 9.5).
- La capa externa se dispone inmediatamente por debajo de la piamadre, mientras que la sexta capa está en contacto con la sustancia blanca de la corteza cerebral.
- Todas las capas contienen neuronas y células de la neuroglia específicas.

Tabla 9.4 COMPARACIÓN DEL SUERO Y EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

Componente	Suero	LCR
Leucocitos (células/ml)	0	0-5
Proteína (g/l)	60-80	Insignificante
Glucosa (mmol/l)	4-5,5	2,1-4
Na^+ (mmol/l)	135–150	135-150
K^+(mmol/l)	4–5,1	2,8-3,2
Cl^- (mmol/l)	100–105	115-130
Ca^{++} (mmol/l)	2,1–2,5	1–1,4
Mg^{++} (mmol/l)	0,7–1	0,8–1,3
pH	7,4	7,3

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 215.*

Tabla 9.5 CAPAS DE LA CORTEZA CEREBRAL

Capa	Denominación	Tipos neuronales*
1	Molecular	Células horizontales
2	Granular externa	Células granulares muy empaquetadas
3	Piramidal externa	Células piramidales grandes
4	Granular interna	Células piramidales, células granulares pequeñas; densidad celular alta en una delgada capa
5	Piramidal interna	Células piramidales grandes; densidad celular baja
6	Multiforme	Células de Martinotti

*En todas las capas se alojan células de la neuroglia.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El LCR se sintetiza continuamente, por lo que el bloqueo de los ventrículos o el funcionamiento deficiente de las vellosidades aracnoideas ocasiona una hipertrofia ventricular denominada **hidrocefalia.** Esta entidad tiene consecuencias graves, ya que la hipertrofia de los ventrículos incrementa la presión intracraneal. Las fontanelas y las suturas óseas del cráneo no se encuentran fusionadas aún en los neonatos, de modo que esta enfermedad ocasiona hipertrofia del cráneo, deterioro mental, funcionamiento incorrecto de los músculos y muerte en ausencia de tratamiento.

La **enfermedad de Alzheimer,** el trastorno neurodegenerativo más prevalente, afecta a unos cinco millones de sujetos en EE. UU. y origina demencia progresiva y terminal. El diagnóstico suele elaborarse en sujetos mayores de 65 años, si bien los síntomas pueden haber comenzado mucho tiempo antes. El síntoma temprano más frecuente es la pérdida de memoria, al que suceden la confusión, la irritabilidad, la agresividad y los cambios del estado de ánimo. Las manifestaciones de la enfermedad avanzada engloban alteraciones del habla, la pérdida de memoria a largo plazo, la disminución de la sensibilidad, el aislamiento del entorno, la desaparición de las funciones corporales y, por último, la muerte. No se conoce adecuadamente la etiología de esta enfermedad, aunque se ha descrito la desaparición de neuronas y sinapsis, principalmente en la corteza cerebral, seguida de la atrofia macroscópica de los lóbulos cerebrales. Las autopsias de sujetos aquejados de la enfermedad de Alzheimer han revelado la presencia de placas amiloides y ovillos neurofibrilares en el encéfalo cuya expansión afecta a un número cada vez mayor de neuronas, que dejan de funcionar con normalidad.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CORTEZA CEREBELOSA

El **cerebelo** se compone de dos hemisferios laterales y una porción central que los conecta llamada **vermis.** La capa más externa del cerebelo, la **corteza cerebelosa,** está formada por sustancia gris que recubre la sustancia blanca. Esta corteza se encarga de mantener el equilibrio durante todas las fases de la postura corporal y coordina la actividad de los músculos voluntarios y la conservación del tono muscular. La corteza cerebelosa se divide en tres capas:

- **Capa molecular,** integrada fundamentalmente por dendritas de células de Purkinje y axones no mielinizados de la capa granular, así como algunas células estrelladas y células en canasta.
- **Capa de células de Purkinje,** que contiene células de Purkinje grandes (exclusivas del cerebelo) cuyas dendritas arborizadas se localizan en la capa molecular, mientras que sus axones mielinizados se extienden hacia la sustancia blanca.
- **Capa granular,** formada por agregados de núcleos de células granulares pequeñas y glomérulos (islas cerebelosas) que representan las sinapsis de los axones que ingresan en el cerebelo y las células granulares residentes en el mismo.

Las células de Purkinje tan solo emiten **impulsos inhibitorios** y procesan e integran simultáneamente información procedente de cientos de miles de sinapsis excitadoras e inhibitorias antes de generar una respuesta. El único neurotransmisor que secretan estas células es GABA, y constituyen las únicas células cerebelosas cuyas proyecciones y respuestas viajan a regiones fuera del cerebelo.

Regeneración nerviosa

Es posible que algunas neuronas puedan proliferar, *por lo general* se estima que la mayoría de las neuronas y los nervios del SNC dañados por un traumatismo no pueden regenerarse debido a su incapacidad de proliferación. Los daños ocasionados a las neuronas y sus proyecciones en el seno del SNC son permanentes. Sin embargo, los nervios periféricos dañados pueden reparar las lesiones a través de una serie de sucesos que reciben el nombre de **reacción de axón** (fig. 9.15).

REACCIÓN DE AXÓN

La reacción frente al daño engloba cambios en tres regiones específicas de la neurona: **cambios locales, cambios anterógrados** y **cambios retrógrados.** Algunas de las reacciones frente al daño se suceden con rapidez, mientras que la mayoría de las modificaciones de reparación, regeneración y restablecimiento funcional no concluirán antes de varias semanas o meses.

- En el lugar del daño se produce una **reacción local.** Si el axón hubiera sido seccionado, los extremos cortados se alejan y son recubiertos por el axolema, lo que impide la perdida de axoplasma. Los macrófagos, con la ayuda de las células de Schwann, comienzan a fagocitar el tejido lesionado.
- La **reacción anterógrada** consiste en la degeneración del segmento axonal comprendido entre el lugar dañado y el botón terminal.
  - A lo largo de los 7 días siguientes al daño, el pie terminal se hipertrofia y comienza a degenerar, como consecuencia de lo cual deja de estar en contacto con la membrana postsináptica. Las células de Schwann proliferan y migran hacia la antigua zona de sinapsis, en la que fagocitan los restos del botón terminal.
  - La región del axón y su vaina de mielina, localizada entre el lugar de la lesión y la hendidura sináptica anterior, se fragmentan en un proceso de **degeneración walleriana.** Las células de Schwann dejan de sintetizar mielina y comienzan a fagocitar los restos del axón distal y su vaina de mielina, aunque se conserva la lámina basal del endoneuro.
  - La proliferación de la población de las células de Schwann prosigue y las nuevas células forman un **tubo de Schwann** envuelto por la lámina basal derivada del endoneuro.
- La **reacción retrógrada** y la **regeneración** afectan a la región neuronal localizada entre el lugar de la lesión y el soma en el interior del SNC.
  - La neurona dañada sufre un proceso de **cromatólisis:** los corpúsculos de Nissl difunden, el núcleo se desplaza, el soma se hipertrofia y la neurona fabrica macromoléculas que se emplean para la regeneración del axón lesionado.
  - El extremo proximal del axón comienza a proyectar numerosos **brotes axonales**, uno de los cuales alcanza la **luz del tubo de Schwann** a través del endoneuro; los restantes brotes axonales degeneran y son fagocitados por macrófagos y células de Schwann.
  - El brote axonal se prolonga a lo largo del tubo de Schwann guiado por factores inductores secretados por las células de Schwann, los fibroblastos y los macrófagos; a un ritmo de 3 a 4 mm/día, el brote axonal alcanza la membrana postsináptica y restablece la sinapsis.

La regeneración podría interrumpirse cuando la **obstrucción** del tubo de Schwann debido a la presencia de tejido cicatricial impida el avance del brote axonal a lo largo de su luz. En este caso, la célula postsináptica sufriría un proceso de atrofia conocido como **degeneración transneuronal,** lo que indica que la neurona ejerce una **influencia trófica** sobre la célula con la que establece la sinapsis.

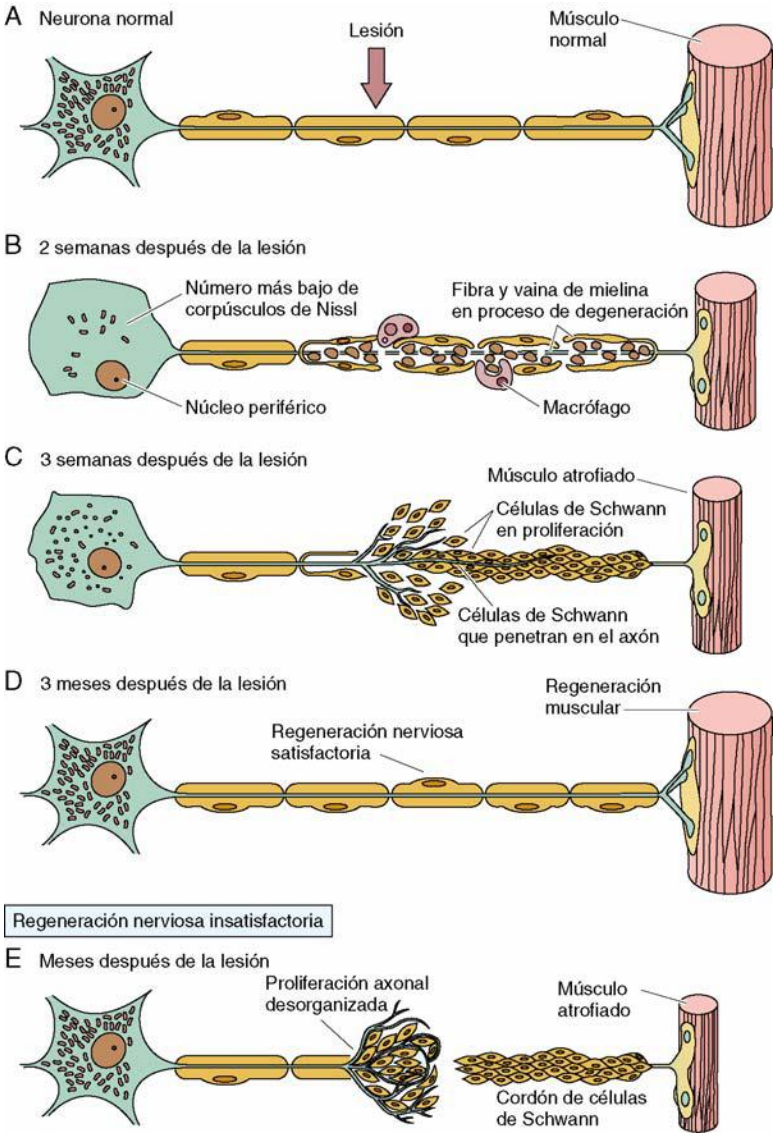

A Neurona normal
Lesión
Músculo normal
B 2 semanas después de la lesión
Número más bajo de corpúsculos de Nissl
Fibra y vaina de mielina en proceso de degeneración
Núcleo periférico
Macrófago
C 3 semanas después de la lesión
Músculo atrofiado
Células de Schwann en proliferación
Células de Schwann que penetran en el axón
D 3 meses después de la lesión
Regeneración muscular
Regeneración nerviosa satisfactoria
Regeneración nerviosa insatisfactoria
E Meses después de la lesión
Proliferación axonal desorganizada
Músculo atrofiado
Cordón de células de Schwann

Figura 9.15 Esquema de la regeneración nerviosa. **A.** Neurona normal. **B-D.** Aspecto a las 2 semanas. **B.** A las 3 semanas. **C.** A los 3 meses. **D.** Después de la lesión. **E.** Aspecto varios meses después de la lesión en un caso de regeneración neuronal insatisfactoria. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 217.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Hasta hace poco tiempo, se creía que el SNC no podía regenerarse por diversos motivos, como la presencia de unos macrófagos llamados *microglia* que fagocitaban las células dañadas con gran rapidez y la ocupación del espacio despejado por una masa de células gliales para crear una **cicatriz glial.** El SNC posee **células progenitoras neuronales** capaces de proliferar al ser inducidas con el fin de dar lugar a nuevas neuronas que asumirían las funciones de las células dañadas por la lesión. Los resultados de algunos estudios recientes centrados en las células progenitoras, la **plasticidad neuronal,** el factor de crecimiento nervioso, lo inhibidores de la proliferación nerviosa y las **neurotrofinas** nos permiten albergar esperanzas sobre la reparación y la inversión de las lesiones medulares.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

10 SANGRE Y HEMATOPOYESIS

Una personal normal posee unos 5 l de **sangre,** un líquido rojo y viscoso cuyo pH es de 7,4. El corazón bombea sangre a través de los vasos del sistema circulatorio para distribuir nutrientes, moléculas de señalización, electrolitos, y oxígeno a las células del organismo, así como retirar de estas sustancias de desecho y dióxido de carbono que serán eliminados por los órganos encargados de esta tarea. Por otra parte, en el torrente circulatorio viajan células especiales y elementos formes, los cuales desempeñan sus funciones en el mismo torrente o bien abandonan el sistema circulatorio al llegar a su destino y migran hacia el compartimento de tejido conjuntivo en el que actuarán. De igual modo, la sangre interviene en la regulación del equilibrio osmótico y acidobásico y de la temperatura corporal. La sangre es un líquido, por lo que está dotada de un mecanismo protector de **coagulación,** dirigido por las plaquetas, que reduce la pérdida de sangre en caso de daños a los vasos sanguíneos.

TÉRMINOS CLAVE

- **Plasma**
- **Eritrocitos**
- **Agranulocitos**
- **Granulocitos**
- **Células madre**
- **Células progenitoras**
- **Células precursoras**
- **Factores de crecimiento hematopoyéticos**

Al centrifugar 100 ml de sangre en un tubo de ensayo heparinizado, se separa en una fracción que contiene células y elementos formes y una fracción líquida, el **plasma.**

- Los 44 ml que ocupan el fondo del tubo corresponden a **eritrocitos** (glóbulos rojos) empaquetados.
- Una **capa leucocitaria** de 1 ml, formada por **leucocitos** (glóbulos blancos), se dispone por encima de la anterior.
- Por encima de los leucocitos se sitúan 55 ml de plasma.

El 44% que representan los eritrocitos constituye el **hematocrito,** el volumen eritrocítico total.

Las células sanguíneas y las plaquetas tienen una vida limitada, por lo que deben reponerse diariamente para mantener unas poblaciones constantes de cada tipo celular en el torrente circulatorio. El proceso de renovación continua se conoce como **hematopoyesis.**

Sangre

PLASMA

El **plasma** constituye el 55% del volumen sanguíneo:

- El 90% corresponde a agua
- El 9% son proteínas
- El 1% se compone de electrolitos, nutrientes y gases disueltos.

En la tabla 10.1 se muestra la composición proteica del plasma. El componente líquido de la sangre, con escasas proteínas, sale de las vénulas de pequeño calibre y los lechos capilares para extravasarse al compartimento de tejido conjuntivo, en el que se denomina **líquido extracelular** (líquido del tejido intersticial). La proteína albúmina crea una presión coloidosmótica en el seno del sistema circulatorio gracias a la cual el líquido permanece dentro de sus confines y se limita el volumen del líquido extracelular.

Al coagularse la sangre, una parte de las proteínas y los factores presentes en el plasma desaparecen durante el proceso de coagulación. El líquido de color pajizo así formado, el **suero,** es un derivado del plasma en el que abundan las proteínas y está ausente el fibrinógeno.

ELEMENTOS FORMES

Los elementos formes de la sangre son los eritrocitos, los leucocitos y unos fragmentos celulares llamados plaquetas (fig. 10.1). En el estudio microscópico de las células sanguíneas se utilizan técnicas y tinciones especiales:

- Por lo general, se extiende una gota de sangre o médula ósea en un portaobjetos de vidrio y se deja secar al aire.
- El portaobjetos se sumerge en metanol absoluto y se seca al aire.

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

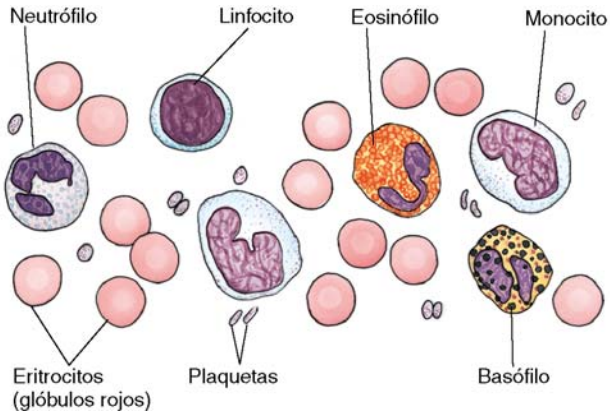


Figura 10.1 Elementos formes de la sangre circulante. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 220.*)

Tabla 10.1 PROTEÍNAS PRESENTES EN EL PLASMA

Proteína	Tamaño	Origen	Función
Albúmina	60.000–69.000 Da	Hígado	Mantenimiento de presión coloidosmótica y transporte de algunos metabolitos insolubles
Globulinas			
α-globulinas y β-globulinas	80.000–1 × 10^6 Da	Hígado	Transporte de iones metálicos, lípidos unidos a proteínas y vitaminas liposolubles
γ-globulinas		Células plasmáticas	Anticuerpos del sistema inmunitario
Proteínas de coagulación (p. ej., protrombina, fibrinógeno, globulina aceleradora)	Variado	Hígado	Formación de filamentos de fibrina
Proteínas del complemento C1-C9	Variado	Hígado	Destrucción de microorganismos y comienzo de la respuesta inflamatoria
Lipoproteínas plasmáticas			
Quilomicrones	100–500 µm	Células epiteliales del intestino	Transporte de triglicéridos al hígado
Lipoproteína de muy baja densidad	25-70 nm	Hígado	Transporte de triglicéridos del hígado a las células del organismo
Lipoproteína de baja densidad	3 × 10^6 Da	Hígado	Transporte de colesterol del hígado a las células del organismo

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 221.*

- La preparación se tiñe mediante la modificación de **Wright** o **Giemsa** de la **tinción de Romanovsky,** que incluía inicialmente una mezcla de eosina y azul de metileno.
- La preparación se lava con agua, se deja secar al aire nuevamente y se recubre, o no, con un cubreobjetos para ser observada.

En este texto, las descripciones de las células sanguíneas (salvo los reticulocitos, que se abordarán en el apartado relativo a la eritropoyesis) se basan en la coloración obtenida mediante estas tinciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Eritrocitos

Los **eritrocitos** se asemejan a discos bicóncavos; representan las células sanguíneas más numerosas y pequeñas (diámetro, 7,2 µm) (v. fig. 10.1). El número de eritrocitos por unidad de volumen difiere en ambos sexos: las mujeres portan $4{,}5 \times 10^6$ eritrocitos por mm^3, mientras que esta cifra es de 5×10^6 en los hombres. Este número aumenta en personas de ambos sexos que residen en lugares a gran altitud. A diferencia de otras células del organismo, los eritrocitos carecen de orgánulos o núcleo, que se expulsaron a lo largo de su desarrollo antes de incorporarse al torrente circulatorio. La morfología de los eritrocitos les proporciona un área de superficie grande con relación a su volumen, lo que facilita el desempeño de su función: el transporte e intercambio de O_2 por CO_2 y viceversa. La presencia de numerosas moléculas de **hemoglobina** en los eritrocitos facilita la realización de dichas tareas; estas células poseen, asimismo, la enzima **anhidrasa carbónica.** Preferentemente, estas células:

- **Ceden O_2** y recogen CO_2 en regiones con una tensión baja de O_2 y tensión alta de CO_2 –los tejidos que integran el organismo.
- Captan O_2 y **liberan CO_2** en las regiones ricas en O_2 y pobres en CO_2 –los pulmones.

Membrana celular de los eritrocitos

La composición de la **membrana celular** de los eritrocitos (fig. 10.2) es similar a la de otros tipos celulares, con un 40% de fosfolípidos en una bicapa, un 10% de hidratos de carbono y un 50% de proteínas, que corresponden, en esencia, a:

- **Glucoforina A,** una de las dos proteínas transmembrana que forma parte del complejo de unión de proteínas de unión a espectrina
- Canales iónicos
- Proteínas transportadoras, como la **proteína banda 3** transportadora de iones, que intercambia Cl^- y HCO_3^- entre ambas caras de la membrana y posibilita la cesión de CO_2 en los pulmones
- Proteína periférica **banda 4.1,** la cual une la glucoforina A a la actina y la tropomiosina

La membrana plasmática se sostiene en una red de **tetrámeros de espectrina,** unas proteínas que crean un esqueleto hexagonal por debajo de aquella, con la colaboración de **anquirina,** la cual une espectrina a la proteína banda 3. El complejo de unión de proteínas integrado por la proteína banda 4.1, actina, aducina, tropomiosina y glucoforina proporciona un apoyo adicional al entramado de espectrina. Además de conferir un grado alto de flexibilidad al eritrocito, el entramado proteico confiere una extraordinaria estabilidad y capacidad de resistencia a las fuerzas de cizallamiento. La duración de la vida de estas células es de unos 120 días, durante los cuales atraviesan estrechos capilares en innumerables ocasiones, en las que se distorsionan y son sometidos a potentes fuerzas de cizallamiento, para retomar su morfología normal al salir de estos conductos.

La superficie extracelular de la membrana plasmática del eritrocito presenta polisacáridos hereditarios de naturaleza antigénica que deben tenerse en cuenta en las transfusiones sanguíneas. Los dos antígenos principales son los **antígenos A** y **B,** que dan lugar a cuatro grupos sanguíneos (tabla 10.2). Asimismo, el 85% de la población estadounidense porta uno de los tres **antígenos Rh** más importantes (**C, D** y **E**), por lo que se dice que son Rh-positivos, mientras que el 15% restante se considera Rh-negativo (v. «Consideraciones clínicas»).

Transporte de dióxido de carbono y oxígeno

Los eritrocitos transportan CO_2 y O_2 a través de dos mecanismos distintos. La mayor parte del **CO_2** se transporta en forma de iones HCO_3^- (formado por acción de la **anhidrasa carbónica** a partir de H_2O y CO_2, que se combinan para dar lugar a H_2CO_3, el cual se disocia de inmediato en H^+ y HCO_3^-). En los pulmones, caracterizados por una tensión baja de CO_2, los iones HCO_3^- salen del citoplasma de los eritrocitos y los iones Cl^- pasan al interior de los mismos por medio de **proteínas banda 3,** las cuales están implicadas en el intercambio iónico (este proceso de intercambio recibe el nombre de **desviación de cloruros**).

La proteína **hemoglobina,** una molécula tetramérica de gran tamaño, se encarga del transporte de **oxígeno.** Cada una de las cuatro cadenas polipeptídicas de la hemoglobina establece un enlace covalente fuerte con un **grupo hemo** que contiene hierro. En la tabla 10.3 se describen los principales tipos de hemoglobina.

- El grupo **globina** de la hemoglobina transporta una pequeña cantidad de CO_2 y recibe el nombre de **carbaminohemoglobina;** libera CO_2 en áreas de baja tensión de CO_2 (pulmones).
- El O_2, que es captado en los pulmones, en los que abunda, se une a la porción hemo para formar **oxihemoglobina,** que se transporta hasta regiones con una baja tensión de O_2, a las que cederá este átomo.
- Una molécula de **2,3-difosfoglicerato** ocupa el lugar correspondiente al O_2 y la hemoglobina se convierte en **desoxihemoglobina.**

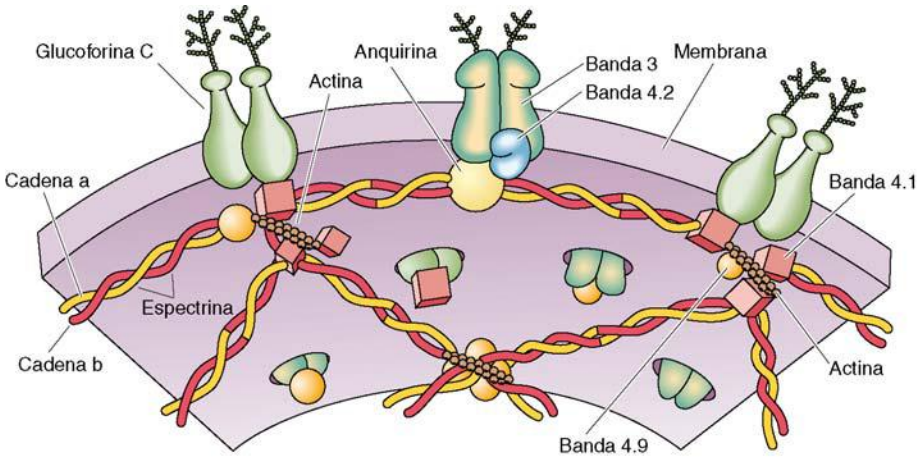


Figura 10.2 Membrana plasmática de un eritrocito y proteínas asociadas a ella. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 224.*)

Tabla 10.2 SISTEMA DE GRUPOS SANGUÍNEOS ABO

Grupo sanguíneo	Antígenos presentes	Varios
A	Antígeno A	
B	Antígeno B	
AB	Antígenos A y B	Aceptor universal
0	Ausencia de antígenos A y B	Donante universal

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 224.*

Tabla 10.3 TIPOS PRINCIPALES DE HEMOGLOBINA

Cadenas polipeptídicas	Tipo de hemoglobina	Designación
αaγγ	Hemoglobina fetal	HbF
ααββ	Hemoglobina adulta (más frecuente, 96%)	HbA_1
ααδδ	Hemoglobina adulta (infrecuente, 2%)	HbA_2

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **eritroblastosis fetal,** un trastorno que puede tener consecuencias mortales para el feto, se debe a la destrucción de los eritrocitos fetales por parte del sistema inmunitario materno. A finales de la gestación y en el transcurso del parto, la sangre fetal puede pasar al torrente circulatorio materno. Si la madre presenta un Rh negativo y el feto posee Rh positivo, la primera desarrollaría anticuerpos frente al antígeno Rh. En un primer momento, sintetiza anticuerpos IgM, cuyo tamaño es excesivamente grande para atravesar la barrera placentaria, por lo que no afectan al feto. En los embarazos posteriores pueden aparecer complicaciones cuando el feto presente Rh positivo, ya que el sistema inmunitario materno habría cambiado los isotipos y produciría IgG frente a dicho antígeno en lugar de IgM. El tamaño de los anticuerpos IgG es menor, por lo que pueden atravesar la barrera placentaria para unirse a los antígenos Rh de los eritrocitos fetales y provocar su hemólisis, lo que destruye al feto. Para evitar este trastorno, la madre recibe aglutininas frente al factor Rh después del nacimiento del primer hijo con Rh positivo con el fin de ocultar los epítopos presentes en las células sanguíneas fetales y evitar el desarrollo de una respuesta inmunitaria completa frente a dicho antígeno.

La morfología del eritrocito presenta una íntima relación con su función: las mutaciones que alteran la forma normal de los eritrocitos pueden dar lugar a distintas variantes de anemia. La alteración de la cadena polipeptídica de espectrina puede reducir su capacidad de unión a la proteína banda 4.1, de modo que las moléculas de espectrina no podrían sostener de manera adecuada el plasmalema de dicha células. Esta entidad recibe el nombre de **esferocitosis hereditaria.** Los eritrocitos del sujeto afectado son incapaces de transportar una cantidad suficiente de oxígeno, son frágiles y tienden a ser destruidos en el bazo, lo que origina anemia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Leucocitos

El número de **leucocitos** es de 6.500 a 10.000 por mm^3 de sangre. No desempeñan función alguna en el seno del torrente circulatorio, ya que lo utilizan exclusivamente para acceder a su destino. Al llegar al lugar de interés, los leucocitos abandonan los capilares o las vénulas mediante **diapédesis** (migración entre las células endoteliales) para pasar al compartimento de tejido conjuntivo en el que realizarán sus funciones. Se han establecido dos grandes grupos de leucocitos (tabla 10.4):

- **Agranulocitos,** leucocitos carentes de gránulos específicos:
  - Linfocitos
  - Monocitos
- **Granulocitos,** leucocitos con gránulos específicos:
  - Neutrófilos
  - Eosinófilos
  - Basófilos

Linfocitos

Los **linfocitos,** células redondeadas con un núcleo acéntrico que ocupa gran parte del citoplasma, presentan un tamaño ligeramente mayor que los eritrocitos y constituyen del 20 al 25% de la población de leucocitos (v. tabla 10.4). Los linfocitos son **agranulocitos,** lo que supone la ausencia de gránulos específicos, si bien poseen algunos gránulos azurófilos que se han identificado como lisosomas en los estudios de microscopia electrónica. Se distinguen tres tipos de linfocitos:

- **Linfocitos B,** representan el 15% de la población linfocítica y se ocupan de la **respuesta inmunitaria humoral.** Estas células adquieren la competencia inmunitaria en una región desconocida de la médula ósea. Se transforman en **células plasmáticas** que sintetizan anticuerpos al recibir estimulación antigénica.
- **Linfocitos T,** constituyen el 80% de los linfocitos y se encargan de la **respuesta inmunitaria celular.** Se convierten en células competentes desde el punto de vista inmunitario en el timo.
- **Células nulas,** conforman el 5% de la población linfocítica, y se dividen en dos clases: células madre y linfocitos citotóxicos naturales (NK).
  - Las **células** madre circulantes pueden diferenciarse para originar todos los tipos de células sanguíneas y las plaquetas.
  - Los **linfocitos NK** son células citotóxicas que no interaccionan con el timo ni con otros linfocitos T para desarrollar sus funciones.

En el capítulo 12 se abordan las funciones de los linfocitos B, los linfocitos T y las células NK. Las células madre se describen en un apartado posterior de este capítulo.

Monocitos

Los **monocitos,** unas células redondeadas con un núcleo arriñonado, son las células sanguíneas de mayor tamaño en el torrente circulatorio (v. tabla 10.4). En la microscopia electrónica, se observan lisosomas abundantes y un aparato de Golgi poco desarrollado en la proximidad de las indentaciones nucleares. Los monocitos permanecen en el torrente circulatorio unos pocos días después de salir de la médula ósea y pronto abandonan la circulación, pasan al compartimento de tejido conjuntivo, se diferencian en **macrófagos,** que forman parte del **sistema fagocítico mononuclear.** Los macrófagos:

- **Fagocitan** principalmente células muertas o alteradas y patógenos invasores, ya sea antígenos inertes o microorganismos vivos
- **Secretan moléculas de señalización** que inducen respuestas inflamatorias y la proliferación de células implicadas en la respuesta inmunitaria
- Pueden fusionarse entre sí para convertirse en **células gigantes de cuerpo extraño** capaces de fagocitar moléculas de mayor tamaño cuando el tamaño de una partícula sea excesivamente grande para un macrófago aislado
- Se diferencian en **células presentadoras de antígenos** que fagocitan antígenos, los degradan en unidades antigénicas menores llamadas **epítopos,** las asocian a los **antígenos del complejo principal de histocompatibilidad II (MHC II**, también llamados **antígenos leucocitarios humanos [HLA] de clase II)**, que portan en sus membranas, y presentan estos fragmentos proteicos a células inmunocompetentes.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La inflamación es la respuesta del organismo frente a estímulos perjudiciales, como agresiones físicas o químicas o la invasión por patógenos. La respuesta vascular inicial se conoce como **inflamación aguda;** se elimina, así, a los agentes nocivos y se pone en marcha el proceso de cicatrización. La inflamación prolongada se llama **inflamación crónica** y supone el reclutamiento de monocitos, linfocitos, células plasmáticas y fibroblastos que tratan de atenuar las causas de la reacción inflamatoria.

Tabla 10.4 LEUCOCITOS: RASGOS, CATEGORÍAS Y FUNCIONES

	GRANULOCITOS			AGRANULOCITOS	
Rasgos	**Neutrófilos**	**Eosinófilos**	**Basófilos**	**Linfocitos**	**Monocitos**
N.°/mm^3	3.500-7.000	150-400	50-100	1.500-2.500	200-800
% leucocitos	60-70	2-4	<1	20-25	3-8
Diámetro (µm)					
Corte transversal	8-9	9-11	7-8	7-8	10-12
Frotis	9-12	10-14	8-10	8-10	12-15
Núcleo	Tres a cuatro lóbulos	Dos lóbulos (forma de salchicha)	Forma de S	Redondeado	Arriñonado
Gránulos específicos	0,1 µm, color rosa claro*	1-1,5 µm, color rosa oscuro*	0,5 µm, color azul-negro*	Ausentes	Ausentes
Contenidos de gránulos específicos	Colagenasa tipo IV, fosfolipasa A_2, lactoferrina, lisozima, fagocitina, fosfatasa alcalina, proteína de unión a vitamina B_{12}	Arilo sulfatasa, histaminasa, β-glucuronidasa, fosfatasa ácida, fosfolipasa, proteína básica principal, proteína catiónica eosinófila, neurotoxina, ribonucleasa, catepsina, peroxidasa	Histamina, heparina, factor quimiotáctico de eosinófilos, peroxidasa, proteasas neutras, condroitina sulfato	Ausentes	Ausentes
Marcadores de superficie	Receptores Fc, receptor del factor activador de plaquetas, receptor de leucotrieno B_4, molécula de adhesión a leucocitos 1	Receptores IgE, receptor del factor quimiotáctico de eosinófilos	Receptores de IgE	*Linfocitos T*: receptores de linfocitos T, moléculas CD, receptores de IL *Linfocitos B*: inmunoglobulinas de superficie	HLA de clase II, receptores Fc
Período de vida	<1 semana	<2 semanas	1–2 años (en ratón)	De meses a varios años	Unos días en la sangre, varios meses en tejido conjuntivo
Función	Fagocitosis y destrucción de bacterias	Fagocitosis de complejo antígeno-anticuerpo; destrucción de parásitos	Similar a mastocitos al actuar como mediadores en respuestas inflamatorias	*Linfocitos T*: respuesta inmunitaria celular *Linfocitos B*: respuesta inmunitaria humoral	Se diferencian en macrófagos: fagocitosis, presentación antigénica

*Tinciones de tipo Romanovsky (o modificaciones de las mismas).

CD, grupo de diferenciación; HLA, antígeno leucocitario humano; IL, interleucina.

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 226.*

Neutrófilos

Los **neutrófilos (leucocitos polimorfonucleares, polis)** representan entre el 60 y el 70% de la población leucocitaria (v. tabla 10.4). El núcleo de un neutrófilo inmaduro tan solo posee de dos a tres lóbulos; conforme avanza el proceso de maduración celular se incrementa el número de lóbulos, que se conectan al cuerpo principal del núcleo (o entre sí) por delgados hilos de cromatina. En la mujer, los núcleos de los neutrófilos suelen poseer un pequeño apéndice o «palillo de tambor» que alberga al **corpúsculo de Barr,** el **segundo cromosoma X** que parece encontrarse inactivo. La membrana celular de los neutrófilos porta el **receptor de Fc** y el **receptor del componente C3b del complemento,** así como **L-selectina** e **integrinas** que facilitan la adhesión al revestimiento endotelial como paso previo para la **diapédesis.** El citoplasma de estas células contiene tres tipos de gránulos (v. tabla 10.4):

- **Gránulos específicos,** de pequeño tamaño, formados por moléculas utilizadas por la célula para destruir microorganismos
- **Gránulos azurófilos (lisosomas),** compuestos por enzimas hidrolíticas y oxidativas
- **Gránulos terciarios,** rellenos de gelatinasa, catepsinas y algunas glucoproteínas.

Las moléculas quimiotácticas que secretan algunas células, como los mastocitos, atraen a los neutrófilos hacia focos de inflamación aguda, en los que atacan a las bacterias invasoras. Para delimitar el lugar de salida en el vaso sanguíneo, las células endoteliales (activadas por **interleucina 1 (IL-1)** y el **factor de necrosis tumoral (TNF)** sintetizados por células del tejido conjuntivo) expresan **moléculas de adhesión intercelular 1** y **2** (**ICAM-1** e **ICAM-2**) a las que se unirán las integrinas de los neutrófilos, los cuales interrumpirán su viaje en el torrente circulatorio y abandonarán el vaso sanguíneo. Para entrar en el tejido conjuntivo y fagocitar las bacterias patógenas:

- Los gránulos terciarios liberan la enzima **gelatinasa,** que digiere la lámina basal con el fin de facilitar la diapédesis
- Los neutrófilos secretan enzimas de los **gránulos específicos,** las cuales destruyen las bacterias que invadieron el tejido conjuntivo.
- Los neutrófilos **fagocitan** bacterias mediante los receptores de membrana Fc y C3b (fig. 10.3A y B).
- Los **gránulos azurófilos** liberan su contenido enzimático en los fagosomas cargados de bacterias (fig. 10.3C).
- Los **gránulos específicos** secretan su carga enzimática en los fagosomas con bacterias, lo que destruye a los microorganismos mediante degradación enzimática y formación de **superóxidos** por acción de la oxidasa de dinucleótidos de nicotinamida-adenina-fosfato (NADPH) en el O_2. Se pone en marcha, de este modo, una **explosión respiratoria** que da lugar a **ácido hipocloroso** y **peróxido de hidrógeno** (fig. 10.3D).

Los neutrófilos mueren tras haber destruido los patógenos invasores y forman el **pus** junto a las bacterias muertas y el líquido extracelular.

Eosinófilos

Los eosinófilos, que engloban del 2 al 4% de los leucocitos, son unas células redondeadas grandes dotadas de un **núcleo bilobulado.** En su citoplasma abundan los **gránulos específicos** eosinófilos de gran tamaño y gránulos azurófilos similares a los lisosomas de los neutrófilos (v. tabla 10.4). La membrana celular porta IgG, IgE y receptores del complemento, así como receptores para el factor quimiotáctico de eosinófilos, histamina y leucotrienos. Los eosinófilos se encargan de destruir parásitos, además de fagocitar y degradar complejos antígeno-anticuerpo. Los gránulos específicos de los eosinófilos poseen dos regiones:

- La región **externa** contiene diversas enzimas hidrolíticas y catepsinas, peroxidasa e histaminasa, la cual limita la respuesta inflamatoria (v. tabla 10.4).
- La región **interna** alberga la **proteína básica mayor (MBP), la proteína catiónica de eosinófilos (ECP)** y la neurotoxina derivada de neutrófilos. La MBP y la ECP crean poros en las envolturas de los parásitos a través de los que entran el peróxido de hidrógeno y los aniones superóxido generados por las enzimas frente a estos microorganismos.

Basófilos

Los **basófilos** representan solamente un 1% de la población leucocítica (v. tabla 10.4). Su membrana plasmática contiene receptores de gran afinidad por IgE; poseen un núcleo en forma de S y un citoplasma rico en **gránulos específicos** oscuros con histamina, heparina, factor quimiotáctico de eosinófilos, factor quimiotáctico de neutrófilos, peroxidasa, proteasas neutras y condroitina sulfato. Además, albergan **gránulos azurófilos** semejantes a los de los eosinófilos.

Aunque es probable que carezcan de relación con los mastocitos, los basófilos desempeñan unas funciones muy parecidas, ya que ambos ponen en marcha **respuestas inflamatorias.** La función de los mastocitos se aborda con mayor detalle en el capítulo 6.

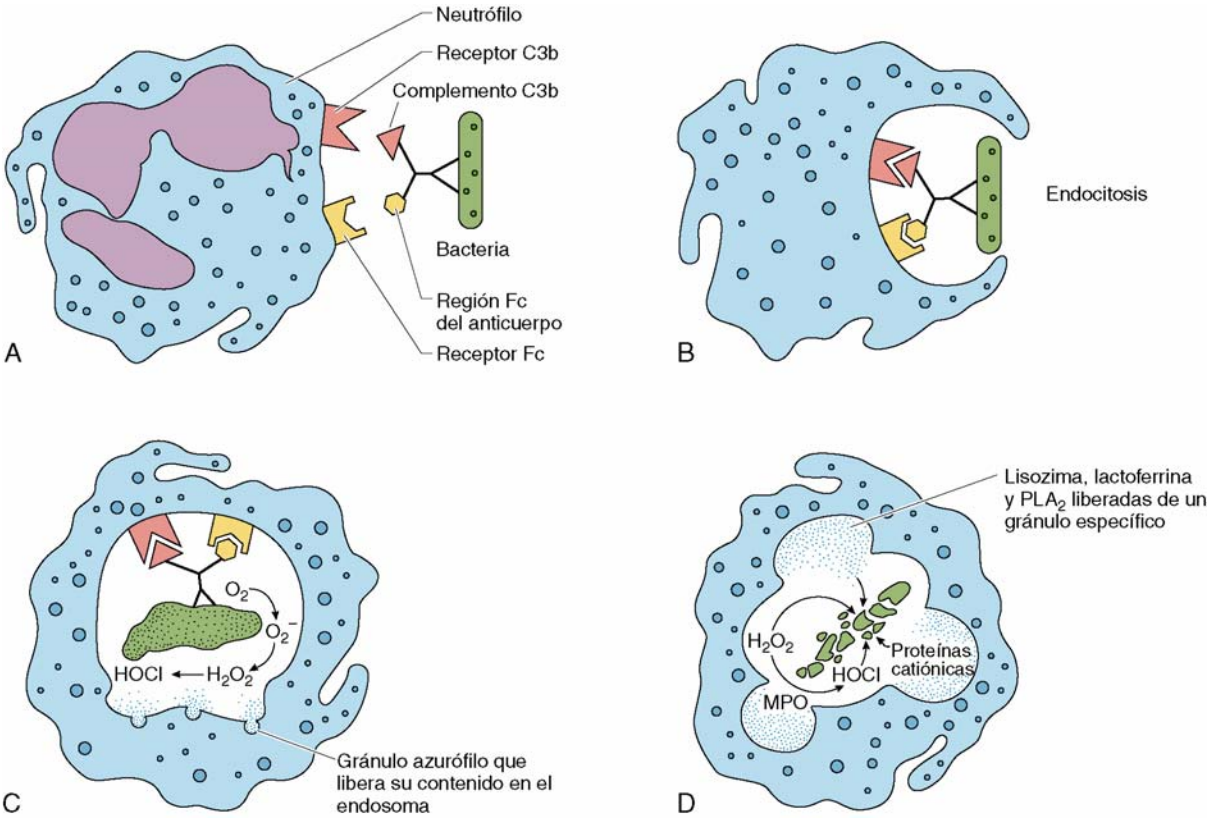


Figura 10.3 A-D. Proceso de fagocitosis bacteriana basado en los receptores C3b y Fc y su destrucción por los neutrófilos. H_2O_2, peróxido de hidrógeno; HOCl, ácido hipocloroso; MPO, mieloperoxidasa; O_2^-, anión superóxido; PLA_2, fosfolipasa A_2. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 228.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Las mutaciones en genes que codifican ligandos que se unen a selectinas impiden la marginación y la ralentización de los leucocitos, como los neutrófilos, al entrar en contacto con las superficies luminales de las células endoteliales. Por lo general, estos ligandos entran en contacto con selectinas presentes en la superficie de estas células; los contactos son reversibles, por lo que los leucocitos no se detienen y tan solo se ralentizan. Esta enfermedad se denomina **deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I**. Los macrófagos del tejido conjuntivo liberan IL-1 y TNF-α, que inducen la expresión de **ICAM-1** e **ICAM-2** por parte de las células endoteliales localizadas en el foco de inflamación. Dos de las integrinas leucocitarias, el **antígeno asociado a la función de los leucocitos 1 (LFA-1)** y **macrófagos 1 (Mac-1)** se adhieren a ICAM-1 y -2, como consecuencia de lo cual se detienen los leucocitos. Las células inflamatorias del tejido conjuntivo fabrican **IL-8,** que estimula la diapédesis en los leucocitos y su salida del vaso sanguíneo para migrar en el seno del tejido conjuntivo. Los sujetos portadores de mutaciones en los genes que codifican las integrinas leucocitarias padecen un trastorno conocido como **deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I** y algunos de sus leucocitos no intervienen en la respuesta inflamatoria.

Las **mutaciones** que afectan al gen que codifica la enzima **oxidasa de NADPH** alteran la capacidad de algunas células, como los neutrófilos, de someterse al estallido respiratorio ante la invasión tisular por bacterias patógenas. Los neutrófilos acceden al foco de infección y fagocitan las bacterias invasoras, si bien no pueden destruirlas con la suficiente rapidez y eficacia para lograr reducir sus poblaciones a unos niveles seguros. Este trastorno afecta fundamentalmente a la población pediátrica y recibe el nombre de **deficiencia hereditaria de la oxidasa de NADPH,** una entidad que se asocia a infecciones bacterianas frecuentes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Plaquetas

Las **plaquetas,** fragmentos celulares cuyo diámetro oscila de 2 a 4 µm (fig. 10.4; v. tabla 10.4), se forman a partir de los megacariocitos de la médula ósea e intervienen en la coagulación sanguínea y la protección de vasos dañados. Las plaquetas circulan durante unas 2 semanas antes de ser destruidas. Presentan una morfología discoide con un halo más claro, el **hialómero,** y una región central oscura, el **granulómero.** En la microscopia electrónica, se puede observar un anillo integrado por 10 a 15 microtúbulos paralelos y flanqueado por monómeros de actina y miosina que rodean el perímetro celular. El hialómero posee dos sistemas de canales citoplásmicos (v. fig. 10.4):

- Un canal que desemboca en la superficie, llamado **sistema tubular de apertura en superficie,** que constituye una extensión de la superficie externa de la plaqueta y multiplica entre siete y ocho veces su área de superficie
- Un canal que no desemboca en la superficie, el **sistema tubular denso**

En la microfotografía electrónica, el granulómero contiene peroxisomas, mitocondrias, gránulos de glucógeno, sistemas enzimáticos que intervienen en el metabolismo plaquetario y en la producción de trifosfato de adenosina (ATP), y tres tipos de gránulos cuyos contenidos se enumeran en la tabla 10.5:

- **Gránulos alfa**
- **Gránulos delta**
- **Gránulos gamma (lisosomas)**

Las plaquetas limitan la salida de sangre de los vasos dañados por medio de la formación de un coágulo que tapona la abertura en la pared del vaso. Cuando se altera el revestimiento endotelial y entran en contacto con el colágeno, las plaquetas se activan y se fijan al área dañada y entre sí en sendos procesos conocidos como **adhesión plaquetaria** y **agregación plaquetaria,** respectivamente. La formación del coágulo depende de la interacción de distintos factores derivados del plasma, las plaquetas y el tejido dañado. La capa endotelial no dañada libera **óxido nítrico** y **prostaciclinas** para evitar la agregación plaquetaria, así como **molécula heparinoide** y **trombomodulina** para impedir la coagulación. El proceso de coagulación sanguínea requiere un abanico de factores que actúan en una cascada en la que la formación o activación de uno de ellos induce la formación o activación de otro. En esta obra no se describe la secuencia completa de acontecimientos, que son tratados en muchos textos de histología. Las principales etapas de la coagulación sanguínea son las siguientes:

- El endotelio dañado deja de sintetizar factores que impiden la agregación plaquetaria y la coagulación y comienza a secretar **tromboplastina tisular, factor de von Willebrand** y **endotelina,** la cual estimula la mitosis de las células endoteliales y ejerce una acción vasoconstrictora.
- El factor de von Willebrand **activa** a las **plaquetas,** que se **adhieren** al **colágeno** y la **laminina** que sobresalen hacia la luz del vaso sanguíneo lesionado, se adhieren a otras plaquetas y liberan los contenidos de sus gránulos.
- El **difosfato de adenosina (ADP)** y la **tromboplastina** secretadas por las plaquetas incrementan su afinidad por otras plaquetas y provocan la desgranulación de las plaquetas recién adheridas.
- El plasmalema de las plaquetas activadas produce **tromboxano A_2,** derivado del ácido araquidónico, con acciones vasoconstrictora y activadora de plaquetas.
- Las plaquetas se agregan y expresan el **factor plaquetario 3** en su membrana plasmática, el cual favorece la precipitación de los **factores de coagulación.**
- En presencia de estos factores, la **protrombina** se convierte en **trombina,** una reacción catalizada por la tromboplastina derivada de las plaquetas y el tejido dañado.
- La trombina cataliza la conversión de **fibrinógeno** en **fibrina** en una reacción que requiere la presencia de calcio.
- El **factor XIII** entrecruza los monómeros de fibrina y da lugar a un **retículo de coágulo** que se transforma en un **trombo (coágulo sanguíneo)** conforme va incorporando nuevas células sanguíneas y plaquetas.
- Alrededor de 1 h después, los monómeros de **actina** y **miosina** liberados por las plaquetas se agregan para formar **miofilamentos,** que reducen el tamaño del coágulo al contraerse y acercan los extremos seccionados del vaso, lo que reduce en mayor medida la pérdida de sangre a partir del vaso dañado.
- Tras la reparación del vaso, el **activador del plasminógeno** convierte **plasminógeno** en **plasmina,** una proteasa que disuelve el coágulo de fibrina de manera concertada con **enzimas hidrolíticas** procedentes de **gránulos lambda** de las plaquetas.

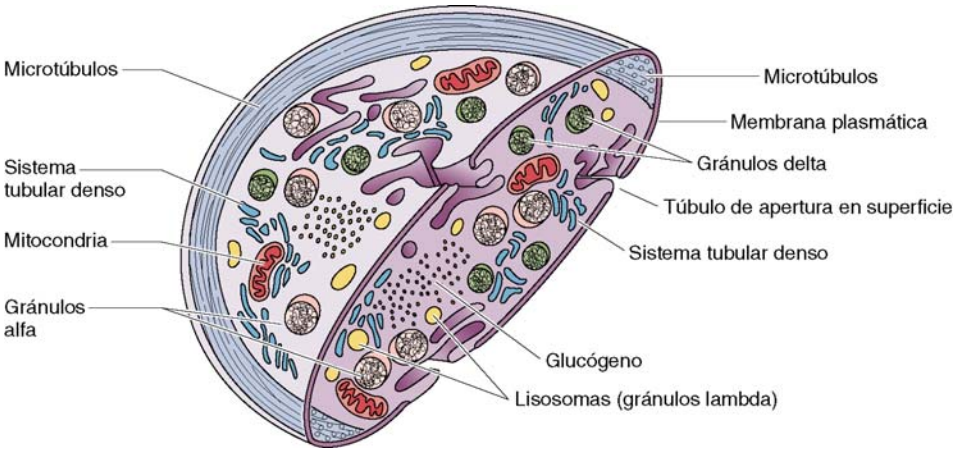


Figura 10.4 Anatomía de una plaqueta. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 233.*)

Tabla 10.5 TÚBULOS Y GRÁNULOS DE LAS PLAQUETAS

Estructura (tamaño)	Localización	Contenidos	Función
Sistema de túbulos de apertura en superficie	Hialómero		Agiliza la captación y liberación de moléculas por las plaquetas activadas
Sistema tubular denso	Hialómero		Es probable que secuestre iones de calcio para evitar la «viscosidad» de las plaquetas
Gránulos alfa (300–500 nm)	Granulómero	Fibrinógeno, factor de crecimiento derivado de plaquetas, tromboplastina plaquetaria, trombospondina, factores de coagulación	Contienen factores que facilitan la reparación vascular, la agregación plaquetaria y la coagulación sanguínea
Gránulos delta (cuerpos densos) (250–300 nm)	Granulómero	Calcio, ADP, ATP, serotonina, histamina, pirofosfatasa	Contienen factores que potencian la agregación y la adhesión plaquetarias y la vasoconstricción
Gránulos gamma (lisosomas) (200–250 nm)	Granulómero	Enzimas hidrolíticas	Contienen enzimas que facilitan la resorción del coágulo

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 236.*

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La vitamina K, un cofactor en la producción de protrombina y ciertos factores de coagulación, suele encontrarse a concentraciones bajas en los neonatos, por lo que habitualmente se administra una inyección de esta vitamina para prevenir su muerte debido a la **enfermedad hemorrágica del neonato.** Los lactantes alimentados mediante lactancia natural y que no han recibido tal inyección presentan un riesgo especialmente alto al presentar unas concentraciones excesivamente bajas de este factor. Los adultos afectados por hipoabsorción de lípidos también pueden padecer una deficiencia de vitamina K, la cual se manifiesta con hemorragia profusa y formación frecuente de hematomas. La administración de un complemento de vitamina K suele aminorar los síntomas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Médula ósea

La **médula ósea** (fig. 10.5), un tejido conjuntivo muy vascularizado y gelatinoso que contiene numerosas células, ocupa las cavidades medulares de los huesos grandes y lo espacios intratrabeculares de los huesos esponjosos y conforma un entorno propicio a la **hematopoyesis,** la formación de células sanguíneas y plaquetas. En lactantes y sujetos jóvenes, la médula ósea es activa en su totalidad y recibe el nombre de **médula roja,** ya que la mayoría de las células que se desarrollan en ella son eritrocitos. Hacia los 20 años de edad, gran parte de la médula presente en las diáfisis de los huesos largos acumula lípidos en cantidades tan grandes que se interrumpe la actividad hematopoyética y se conoce como **médula amarilla.** La irrigación medular proviene de:

- **Arterias** que ingresan en la cavidad medular a través de **canales de nutrientes.**
- Un sistema de **sinusoides** grandes que desembocan en la **vena longitudinal central,** la cual drena en un gran número de venas que abandonan la cavidad medular a través de los canales de nutrientes.

A diferencia de la mayoría de las venas, las venas medulares presentan un calibre menor que sus homólogas arteriales y la presión hidrostática medular basta para mantener la permeabilidad de los sinusoides. El componente vascular de la médula engloba los vasos sanguíneos y los sinusoides, y sus espacios intersticiales aparecen ocupados por grupos de células hematopoyéticas **(islas de células hematopoyéticas)** que configuran el **compartimento hematopoyético**. Los sinusoides se rodean de:

- Una **lámina basal**
- Una delgada capa de fibras reticulares
- **Células reticulares adventicias** que están en contacto con dicha lámina y recubren la mayoría de las superficies de los sinusoides

Las extensiones citoplásmicas de estas últimas se alejan de los sinusoides y establecen contactos con las proyecciones citoplásmicas de otras células reticulares adventicias, de tal modo que definen unos espacios en los que se alojan las **islas hematopoyéticas (cordones hematopoyéticos)**. Estos agregados de células hematopoyéticas están presentes en varias etapas de su desarrollo, aunque suelen estar formados por un linaje celular determinado. Junto a las distintas células en maduración, existen **macrófagos** que destruyen los núcleos expulsados, fagocitan restos citoplásmicos y proporcionan hierro a las células de la serie eritrocítica. Las células reticulares adventicias controlan el volumen de médula ósea disponible para la hematopoyesis; conforme se acumula líquido la médula ósea, su tamaño aumenta y reduce el volumen del compartimento hematopoyético.

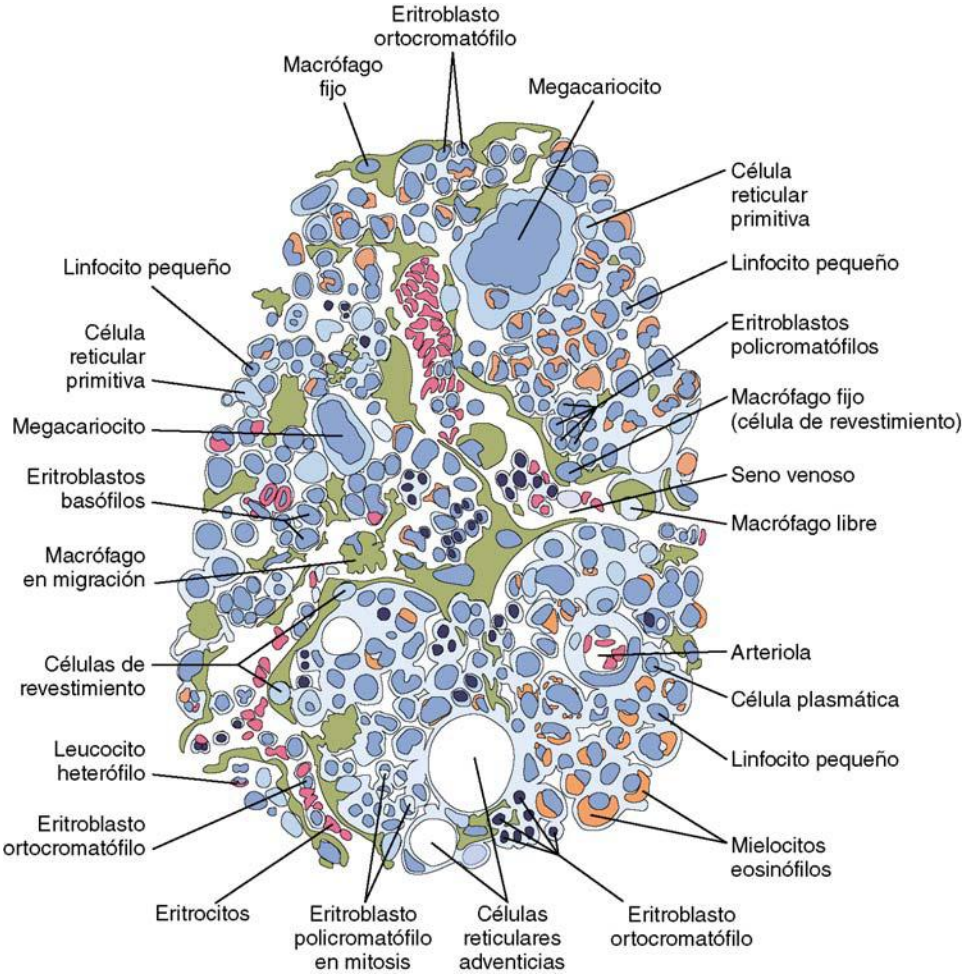


Figura 10.5 Diagrama de la médula ósea de un conejo a la que se ha inyectado carmín de litio y tinta china. (Modificado de *Fawcett DW: Bloom and Fawcett A Textbook of Histology, 12th ed. New York, Chapman & Hall, 1994, p 238.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

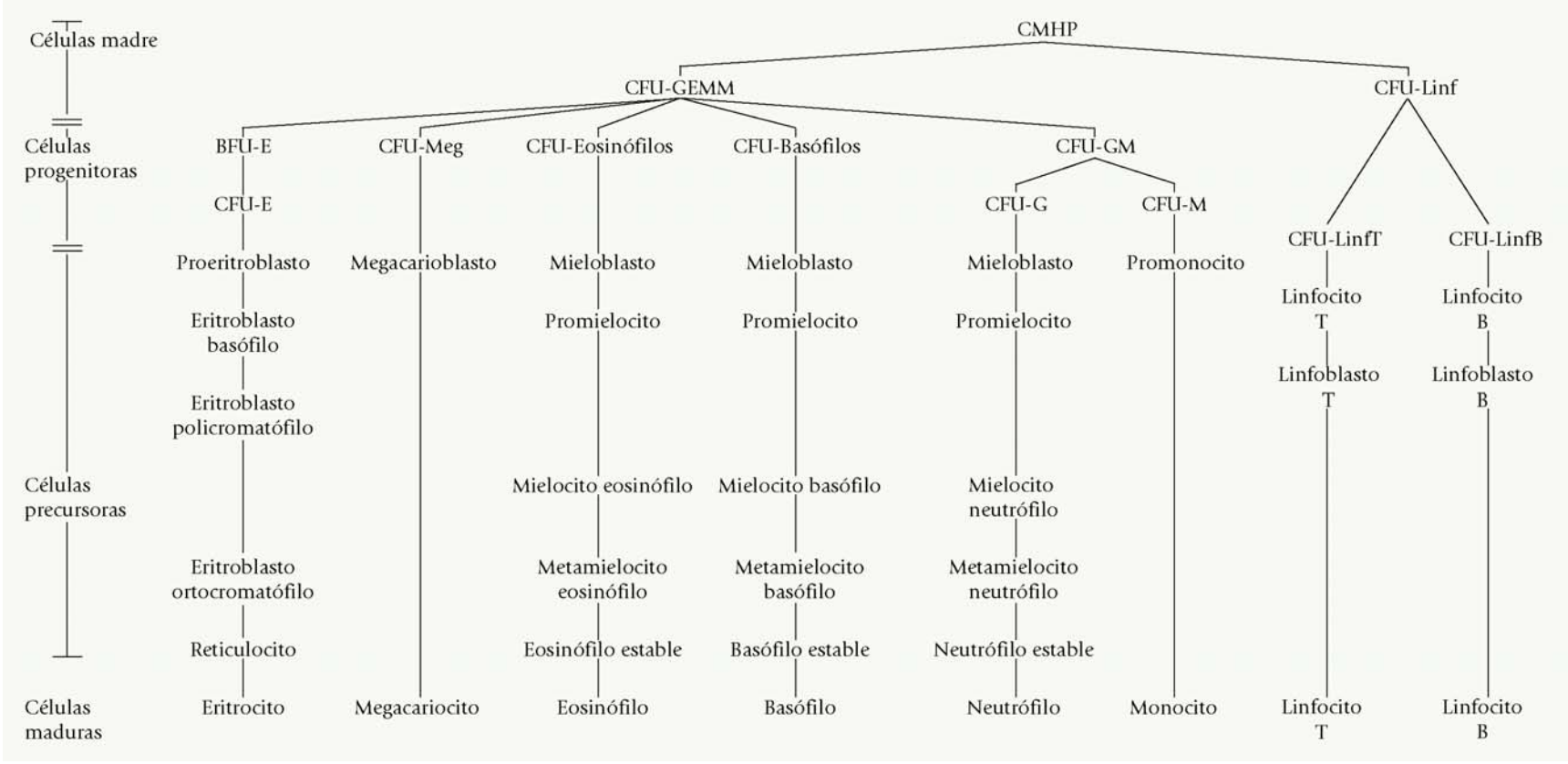
HEMATOPOYESIS

La **hematopoyesis** se divide en dos etapas: prenatal y posnatal. La **hematopoyesis prenatal** comienza alrededor del 14 día del desarrollo y consta de cuatro fases:

- La **fase mesoblástica** se inicia con la formación de los **islotes sanguíneos;** las células del borde de estos islotes se diferencian en células endoteliales, que forman los vasos sanguíneos, mientras que el resto de la población da lugar a **eritroblastos** que originarán **eritrocitos**.
- La **fase hepática** sucede a la mesoblástica hacia el final de la quinta semana después de la concepción; los eritrocitos son, aún, células nucleadas; el desarrollo de los **leucocitos** comienza hacia la octava semana del embarazo.
- La **fase esplénica** se pone en marcha a lo largo del cuarto mes del desarrollo, y el bazo y el hígado conservan la actividad hematopoyética hasta el momento del parto.
- La **fase mieloide (fase de médula ósea)** se inicia hacia el sexto mes y adquiere una importancia cada vez mayor conforme se aproxima el momento del parto; después del nacimiento, la actividad hematopoyética se restringe a la médula ósea, aunque el hígado y el bazo pueden reanudar esta actividad en caso necesario.

La **etapa posnatal de la hematopoyesis** comienza en el momento del parto y continúa a lo largo de la vida del sujeto para producir innumerables células sanguíneas. La médula ósea fabrica y sustituye 1.000 millones de células sanguíneas cada día por medio del proceso de hematopoyesis. Las **células madre,** que representan las células hematopoyéticas con un grado más bajo de diferenciación, se someten a divisiones celulares para originar células más diferenciadas, las **células progenitoras**, que se dividen para formar **células precursoras** (tabla 10.6). No existe ninguna diferencia histológica entre las células madre y las células progenitoras. Por el contrario, las células precursoras pertenecen a linajes celulares específicos, del que reciben su denominación. Algunas células precursoras conservan la capacidad de proliferación, mientras que otras se comportan como células posmitóticas conforme maduran para transformarse en células sanguíneas circulantes. El proceso hematopoyético está sometido a una estrecha vigilancia y un estricto control por parte de **citocinas** y **factores de crecimiento.**

Tabla 10.6 CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS



BFU, unidad formadora de brotes (E, eritrocito); CFU, unidad formadora de colonias (E, eritrocito); CMHP, células madre hematopoyéticas pluripotenciales; G, granulocito; GEMM, granulocito, eritrocito, monocito, megacariocito; GM, granulocito-monocito; Linf, linfocito; LinfB, linfocito B; LinfT, linfocito T; M, monocito; Meg, megacarioblasto; neutro, neutrófilo.
Modificado de *Gartner LP, Hiatt JL, Strum J: Histology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988.*

Células madre, células progenitoras y células precursoras

Las **células madre**, llamadas **células madre hematopoyéticas pluripotenciales (CMHP),** de las que provienen todas las células sanguíneas y las plaquetas, se encuentran en la médula ósea, constituyen aproximadamente el 0,1% de la población medular de células nucleadas y se asemejan a los linfocitos. Las CMHP rara vez siguen el ciclo celular, pueden sufrir episodios súbitos de actividad mitótica para ampliar su población. Las células madre no se diferencian entre sí desde el punto de vista morfológico, presentan marcadores de membrana diferentes por los que son reconocidos. Las CMHP dan lugar a dos grupos de células madre (v. tabla 10.6), llamadas **células madre hematopoyéticas multipotenciales (CMHM):**

- Las células unidades formadores de colonias de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos (CFU-GEMM) se encargan de la formación de células progenitoras que darán lugar a los linajes mieloides.
  - **BFU-E (unidad formadora de brote-eritrocitos),** que originan **CFU-E** y, a continuación, **eritrocitos**.
  - **CFU-Meg**, que dan lugar a los **megacariocitos** que se diferenciarán en plaquetas.
  - **CFU-Eosinófilos**, que se transformarán en eosinófilos.
  - **CFU-Basófilos**, que se convertirán en basófilos.
  - **CFU-GM**, que formarán **CFU-G** y **CFU-M**, las cuales originarán neutrófilos y monocitos.
- Las **unidades formadoras de colonias de linfocitos (CFU-Linf)** se ocupan de la formación de las **células progenitoras** de los linajes linfoides, CFU-LinfT (linfocitos T) y CFU-LinfB (linfocitos B).
- A diferencia de las células madre y las células progenitoras, las **células precursoras** son incapaces de regenerarse (es decir, no pueden producir nuevas células precursoras) y carecen de rasgos histológicos claros que permitan su identificación como predecesoras de alguna célula sanguínea circulante (fig. 10.6, v. tabla 10.6). Las primeras células precursoras de cada linaje celular son:
  - **Proeritroblastos,** que dan lugar a los eritrocitos
  - **Megacarioblastos,** que originan las plaquetas
  - **Mieloblastos,** una excepción a la regla anterior, ya que pueden reconocerse como los precursores de neutrófilos, eosinófilos y basófilos
  - **Promonocitos,** que se diferencian en monocitos
  - **Linfocitos T vírgenes**
  - **Linfocitos B vírgenes**

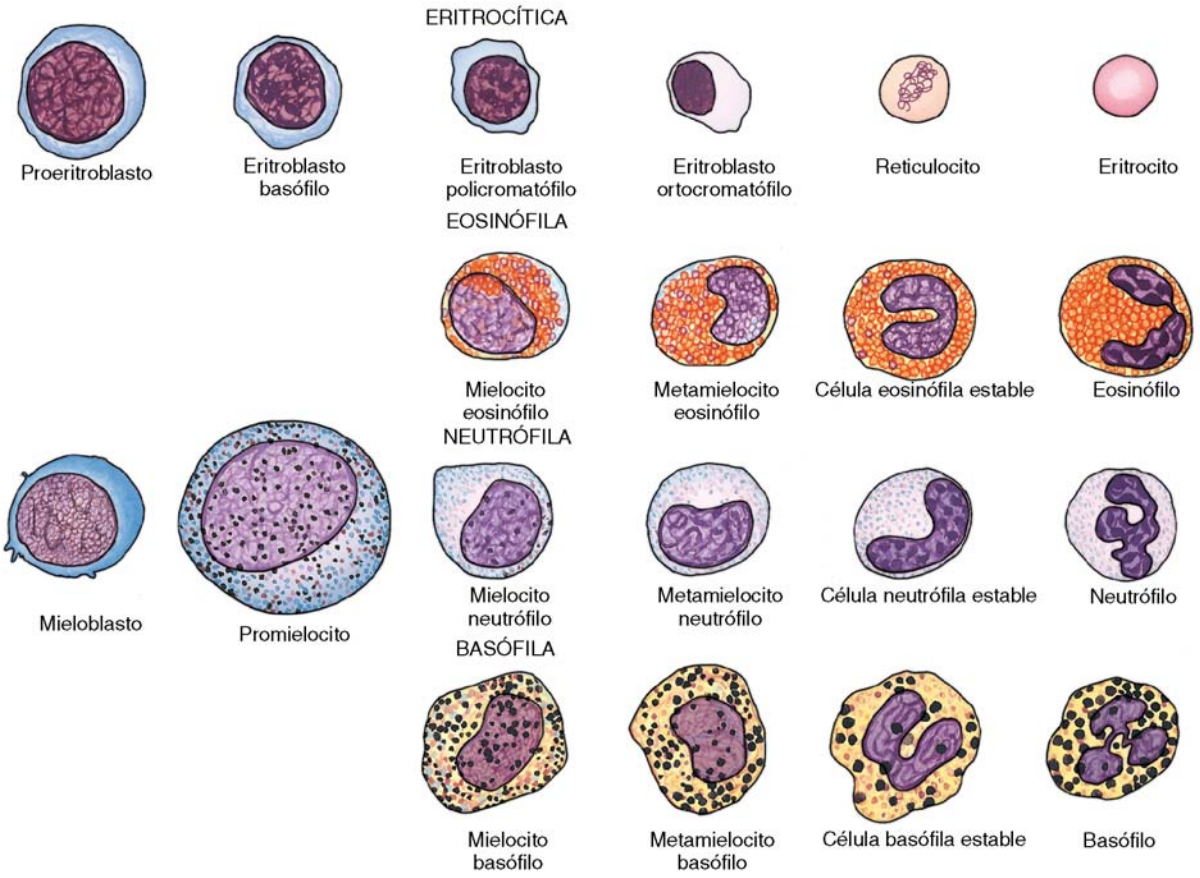


Figura 10.6 Células precursoras de las series eritrocítica y granulocítica. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 240.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **mielofibrosis** es un trastorno debido a la síntesis excesiva de tejido conjuntivo fibroso por los fibroblastos de la médula ósea en lugar de producir delgadas fibras de colágeno para reforzar los vasos sanguíneos, los sinusoides, y los islotes sanguíneos de la médula ósea. Conforme se acumula el tejido fibroso, la médula ósea se rellena de material fibroso de tal modo que disminuye el volumen disponible anteriormente para la hematopoyesis y se reduce la eritropoyesis, con lo que el paciente se torna anémico. La formación de leucocitos puede aumentar o disminuir, mientras que el desarrollo de plaquetas se restringe. Esta infrecuente enfermedad, que afecta a uno de cada 50.000 sujetos en EE. UU., suele afectar a personas de edades comprendidas entre 50 y 70 años.

A menudo, no se puede identificar el origen de la enfermedad (mielofibrosis idiopática) o bien acompaña a otras mielopatías o infecciones de médula ósea. Muchos pacientes aquejados de esta entidad presentan exposición a radiación ionizante o benceno. En su estadio inicial, la mielofibrosis es una entidad asintomática y no se manifiesta hasta que la anemia provoca un descenso de los niveles de energía, disminución del peso corporal, debilidad y malestar general. La disminución concomitante de las poblaciones de leucocito y plaquetas incrementa la susceptibilidad a la infección, el desarrollo de petequias y la formación de hematomas. La médula ósea no puede realizar la hematopoyesis normal, por lo que el bazo y el hígado se hipertrofian al asumir esta función, lo que origina dolor abdominal. El diagnóstico solo se confirma mediante la obtención de una biopsia medular. Los sujetos afectados por esta entidad pueden vivir 10 años o más, si bien en algunos casos la progresión es mucho más rápida (mielofibrosis aguda o maligna). No se dispone de ningún tratamiento curativo frente a esta enfermedad, aunque el trasplante de médula puede reducir en cierta medida su sintomatología.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Factores de crecimiento hematopoyéticos (factores estimuladores de colonias)

Algunas células del organismo sintetizan un gran número de **glucoproteínas** que estimulan la hematopoyesis. Estos **factores de crecimiento hematopoyéticos (factores estimuladores de colonias)** actúan sobre sus células diana como hormonas endocrinas, hormonas paracrinas o bien a través del contacto intercelular. Cada uno de ellos estimula la proliferación, diferenciación, o ambas, de una célula madre, célula progenitora o célula precursora específica, de modo que esa población celular mantenga un nivel normal en la sangre circulante (tabla 10.7).

- **Factor de Steel (factor de células madre)**, **factor estimulador de colonias de monocitos**, **IL-3** e **IL-7** estimulan la mitosis en las CMHP, CFU-GEMM y CFU-Linf con el fin de mantener sus densidades poblacionales.
- El **factor estimulador de colonias de granulocitos,** el **factor estimulador de colonias de monocitos,** la **IL-2,** la **IL-5,** la **IL-6**, la **IL-11**, la **IL-12**, la **proteína inhibidora de macrófagos-α** y la **eritropoyetina** inducen la diferenciación de las CMHP, CFU-GEMM y CFU-Linf en células progenitoras (v. tabla 10.7).

Por otra parte, los **factores estimuladores de colonias** estimulan la formación de neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos a partir de células precursoras unipotenciales; la **eritropoyetina** induce el desarrollo de los eritrocitos; y la **trombopoyetina** incita la formación de las plaquetas.

El factor de Steel, sintetizado por las células estromales de la médula ósea, se expresa en la membrana plasmática de esta población celular. La activación de las CMHP, CFU-GEMM y CFU-Linf requiere de su interacción con el factor de Steel presente en dicha membrana. La hematopoyesis tan solo puede tener lugar en las áreas en las que las células estromales expresan este factor en su plasmalema. En ausencia de contacto con los factores de crecimiento hematopoyéticos, las células hematopoyéticas sufren apoptosis, mueren y son fagocitadas por los macrófagos.

Tabla 10.7 FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICOS

Factores	Acción principal	Origen
Factor de células madre	Favorece la hematopoyesis	Células estromales de médula ósea
CSF-GM	Induce la mitosis y la diferenciación de las CFU-GM; facilita la actividad granulocítica	Linfocitos T; células endoteliales
CSF-G	Induce la mitosis y la diferenciación de las CFU-G; facilita la actividad neutrófila	Macrófagos, células endoteliales
CSF-M	Induce la mitosis y la diferenciación de las CFU-M	Macrófagos, células endoteliales
IL-1	Junto a IL-3 e IL-6, favorece la proliferación de CMHP, CFU-GEMM y CFU-Linf; inhibe a los precursores eritroides	Monocitos; macrófagos; células endoteliales
IL-2	Estimula la mitosis de linfocitos T activados y linfocitos B; induce la diferenciación de linfocitos NK	Linfocitos T activados
IL-3	Junto a IL-1 e IL-6, favorece la proliferación de CMHP, CFU-GEMM, CFU-Linf y todos los precursores unipotenciales (salvo los de linfocitos B y T)	Linfocitos T y B activados
IL-4	Estimula la activación de linfocitos T y B, así como el desarrollo de mastocitos y basófilos	Linfocitos T activados
IL-5	Favorece la mitosis de las CFU-Eo y activa a los eosinófilos	Linfocitos T
IL-6	Junto a IL-1 e IL-3, favorece la proliferación de CMHP, CFU-GEMM, CFU-Linf; igualmente, estimula la diferenciación de LTC y linfocitos B	Monocitos y fibroblastos
IL-7	Favorece la diferenciación de CFU-Linf; potencia la diferenciación de los linfocitos NK	Células estromales
IL-8	Induce la migración y la desgranulación de neutrófilos	Leucocitos, células endoteliales, y células de músculo liso
IL-9	Induce la activación y la proliferación de mastocitos; modula la síntesis de IgE; favorece la proliferación de linfocitos T cooperadores	Linfocitos T cooperadores
IL-10	Inhibe la producción de citocinas por los macrófagos, linfocitos T y linfocitos NK; facilita la diferenciación de LTC y la proliferación de linfocitos B y mastocitos	Macrófagos y linfocitos T
IL-12	Estimula a linfocitos NK; potencia la función de LTC y linfocitos NK	Macrófagos
Interferones γ	Activa a linfocitos B y monocitos; potencia la diferenciación de LTC; incrementa la expresión de HLA de clase II	Linfocitos T y linfocitos NK
Eritropoyetina	Diferenciación de CFU-E; mitosis de BFU-E	Células endoteliales de red capilar peritubular renal; hepatocitos
Trombopoyetina	Proliferación y diferenciación de CFU-Meg y megacarioblastos	Desconocido

BFU, unidades formadoras de brotes (E, eritrocito); CFU, unidad formadora de colonias (Eo, eosinófilo; G, granulocito; GEMM, granulocito, eritrocito, monocito, megacariocito; GM, granulocito-monocito; Linf, linfocito); CMHP, célula madre hematopoyética pluripotencial; CSF, factor estimulador de colonias (G, granulocito; GM, granulocito-monocito; M, monocito); IL, interleucina; LTC, linfocito T citotóxico; NK, citotóxico natural.
Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 242.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Eritropoyesis, granulocitopoyesis, monocitopoyesis y linfopoyesis

La formación de los eritrocitos, conocida como **eritropoyesis,** depende de dos clases de células progenitoras para producir $2{,}5 \times 10^{11}$ eritrocitos diarios. Si el número de eritrocitos es menor de la cantidad normal, las células endoteliales de los capilares peritubulares renales y los hepatocitos secretan eritropoyetina. De manera conjunta con el factor de Steel, IL-3, IL-9 y el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos, este factor estimula la diferenciación de las CFU-GEMM en un gran número de BFU-E, las cuales se dividen para originar una población aún más amplia de CFU-E. La síntesis de eritropoyetina en las células renales y hepáticas se interrumpe tras la formación de estas últimas, de modo que las bajas concentraciones de este factor estimulan el desarrollo de **proeritroblastos** a partir de las CFU-E. En la tabla 10.8 se enumeran las células pertenecientes a la serie eritroblástica y sus características.

La formación de los granulocitos, la **granulocitopoyesis,** se inicia a partir de las CFU-GM, que dan lugar a otras dos clases de células progenitoras: CFU-M, responsables del desarrollo de los monocitos, y CFU-G, encargadas del de los neutrófilos. Los eosinófilos y los basófilos provienen de las CFU-Eo y CFU-Ba. Los factores IL-1, IL-6 y TNF-α suscitan la liberación de los factores de crecimiento factor estimulador de las colonias de granulocitos, factor estimulador de las colonias de granulocitos-monocitos, e IL-5, los cuales estimulan el desarrollo de los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos. La primera célula reconocible desde el punto de vista morfológico del linaje granulocítico es el **mieloblasto** y la segunda es el **promielocito**. Tanto los mieloblastos como los promielocitos carecen de gránulos específicos y los tres tipos de granulocitos provienen de estos precursores. La siguiente célula de este linaje posee gránulos específicos y características que hacen posible su identificación como **mielocitos neutrófilos, eosinófilos** o **basófilos.** Las células de la serie neutrófila se muestran en la tabla 10.9.

La célula progenitora de la **monocitopoyesis** es la **CFU-GM** bipotencial, la cual se diferencia en la **CFU-M** unipotencial, de los que proceden los promonocitos. Estas células originan monocitos, los cuales pasan al torrente circulatorio.

Las plaquetas provienen de la **CFU-Meg,** que se diferencia en **megacarioblastos;** estas células se hipertrofian a través de **endomitosis** sucesivas, en el transcurso de las cuales la célula sufre una mitosis que no se acompaña de **citocinesis** y da lugar a unas células de gran tamaño, los **megacariocitos.** Estas enormes células residen en las proximidades de los sinusoides, hacia cuya luz extienden su citoplasma. Las proyecciones citoplásmicas se fragmentan a lo largo de los canales de demarcación y liberan proplaquetas en estos vasos. Las proplaquetas se convierten en plaquetas antes de pasar al torrente circulatorio.

La **linfopoyesis** se pone en marcha con la célula madre **CFU-Linf,** que origina las células progenitoras CFU-LinfT y CFU-LinfB. Estas células se diferencian en linfocitos T vírgenes (CFU-LinfT) y linfocitos B vírgenes (CFU-LinfB).

Tabla 10.8 CÉLULAS DE LA SERIE ERITROPOYÉTICA

Célula	Tamaño (μm)	Núcleo* y mitosis	Nucléolos	Citoplasma*	Microfotografía electrónica
Proeritroblasto	14-19	Redondeado, color burdeos; fina red de cromatina; mitosis	3-5	Gris-azul, agregados en periferia	RER poco desarrollado; numerosos polisomas, escasas mitocondrias; ferritina
Eritroblasto basófilo	12-17	Igual que el anterior, aunque red de cromatina más gruesa; mitosis	¿1-2?	Semejante al anterior, aunque coloración rosada poco intensa	Semejante al anterior; presencia de hemoglobina
Eritroblasto policromatófilo	12-15	Redondeada, tinción intensa; red de cromatina muy gruesa; mitosis	Ninguno	Rosa amarillento sobre un trasfondo azulado	Similar al anterior; mayor cantidad de hemoglobina
Eritroblasto ortocromatófilo	8-12	Pequeño, redondo, denso; excéntrico o en proceso de expulsión; ausencia de mitosis	Ninguno	Rosa en un trasfondo azulado poco intenso	Escasas mitocondrias y polisomas, abundante hemoglobina
Reticulocito	7-8	Ninguno	Ninguno	Semejante a eritrocitos maduros, pero en tinción con azul de cresilo muestra un retículo azulado	Grupos de ribosomas; célula rellena de hemoglobina
Eritrocito	7,5	Ninguno	Ninguno	Citoplasma rosado	Únicamente hemoglobina

**Los colores aparecen al utilizar tinciones de tipo Romanovsky.RER, retículo endoplásmico rugoso.*
Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 246.*

Tabla 10.9 CÉLULAS DE LA SERIE NEUTRÓFILA

Célula	Tamaño (μm)	Núcleo* y mitosis	Nucléolos	Citoplasma*	Gránulos	Microfotografías electrónicas
Mieloblasto	12-14	Redondeado, azul rojizo; fina red de cromatina; mitosis	2-3	Agregados azulados en trasfondo azul claro; vesículas citoplásmicas en periferia celular	Ninguno	RER, Golgi poco desarrollado, muchas mitocondrias y polisomas
Promielocito	16-24	De redondeado a ovalado, azul rojizo; red de cromatina gruesa; mitosis	1-2	Citoplasma azulado; ausencia de vesículas citoplásmicas en periferia	Gránulos azurófilos	RER, Golgi extenso, muchas mitocondrias, abundantes lisosomas
Mielocito neutrófilo	10-12	Aplanado, acéntrico; red de cromatina gruesa; mitosis	0-1	Citoplasma azul claro	Gránulos azurófilos y específicos	RER, Golgi desarrollado, numerosas mitocondrias, lisosomas y gránulos específicos
Metamielocito neutrófilo	10-12	Con forma arriñonada, denso; red de cromatina gruesa; ausencia de mitosis	Ninguno	Citoplasma azul claro	Gránulos azurófilos y específicos	Número reducido de orgánulos, aunque gránulos semejantes al anterior
Banda neutrófila (estable; juvenil)	9-12	Forma de herradura; red de cromatina muy gruesa; ausencia de mitosis	Ninguno	Citoplasma azul claro	Gránulos azurófilos y específicos	Idéntico al anterior
Neutrófilo	9-12	Multilobulado; red de cromatina muy gruesa; ausencia de mitosis	Ninguno	Rosa azulado claro	Gránulos azurófilos y específicos	Idéntico al anterior

**Los colores aparecen al utilizar tinciones de tipo Romanovsky (o modificaciones de las mismas). RER, retículo endoplásmico rugoso.*
Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 248.*

11 APARATO CIRCULATORIO

Aparato cardiovascular

El aparato cardiovascular está formado por un corazón con cuatro cámaras que se dividen en cámaras auriculares derecha e izquierda (de recepción de sangre) y cámaras ventriculares derecha e izquierda (de expulsión de sangre). El hemicardio derecho, el cual contiene la aurícula derecha y el ventrículo derecho, conforma el circuito pulmonar que transporta sangre hasta los pulmones para su oxigenación y la liberación del dióxido de carbono. La sangre oxigenada regresa al hemicardio izquierdo (circuito sistémico) del corazón y se bombea desde el ventrículo izquierdo para distribuirse a los tejidos corporales.

TÉRMINOS CLAVE

- **Túnicas de los vasos**
- **Arterias**
- **Arteriolas**
- **Regulación de la presión arterial**
- **Capilares**
- **Venas**
- **Corazón**
- **Vasos linfáticos**

Los vasos que forman parte del aparato cardiovascular son los siguientes

- **Arterias,** que salen del corazón y conducen la sangre hacia otras regiones del organismo; su calibre disminuye conforme se ramifican al alejarse del corazón.
- **Venas,** a través de las cuales la sangre regresa al corazón; los vasos de menor calibre son los más alejados de este órgano, mientras que los de mayor calibre se encuentran cerca del mismo.
- **Capilares,** los vasos más pequeños y con paredes más delgadas, conectan los sistemas arterial y venoso; posibilitan el intercambio de moléculas entre las células y el torrente circulatorio. Los capilares reciben sangre procedente de arterias de menor calibre, las **arteriolas** (y las **metaarteriolas**), que ceden a las venas más pequeñas, las **vénulas.**

TÚNICAS DE LOS VASOS

Las paredes de las arterias y las venas se componen de tres capas: **túnica íntima, túnica media** y **túnica adventicia** (fig. 11.1).

- La capa más interna de las túnicas, la **túnica íntima,** consta de un epitelio escamoso simple y un **endotelio** que tapiza la luz del vaso.
  - La membrana basal se dispone entre el endotelio y el tejido conjuntivo subendotelial.
  - En las arterias musculares, el tejido conjuntivo subendotelial alberga algunas **células de músculo liso.**
  - El tejido conjuntivo subendotelial se rodea de una **lámina elástica interna,** una membrana elástica perforada formada esencialmente por **elastina.**
  - En los cortes transversales de vasos de pequeño calibre, como los capilares, bastan una o dos células endoteliales para envolver la luz del vaso, mientras que se requieren docenas de estas células en los de mayor tamaño.
  - Las células endoteliales crean una superficie lisa, exenta de fricciones y secretan numerosas moléculas, como lamina; endotelina; colágeno de tipo II, IV y V; óxido nítrico (NO) y factor de von Willebrand (vWF).
  - En su cara luminal, las membranas de las células endoteliales presentan la enzima conversora de angiotensina y otras enzimas que inactivan a un amplio abanico de sustancias de transporte hemático, como bradicininas, trombina, prostaglandinas y serotonina.
  - La lipasa de lipoproteínas se une a la superficie luminal de las membranas de las células endoteliales para escindir estas proteínas.
- La capa más gruesa, en especial en las arterias, es la **túnica media,** formada por varias capas de células de músculo liso en una disposición helicoidal. La matriz extracelular de la túnica media consta de fibras elásticas integradas por células de músculo liso, fibras de colágeno de los tipos I y III, y sustancia fundamental. En la capa externa de la túnica media, al menos en las grandes arterias musculares, se alojan fibras elásticas delgadas, que conforman la **lámina elástica externa.** Los capilares poseen unas células contráctiles denominadas **pericitos** que sustituyen a la túnica media.

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

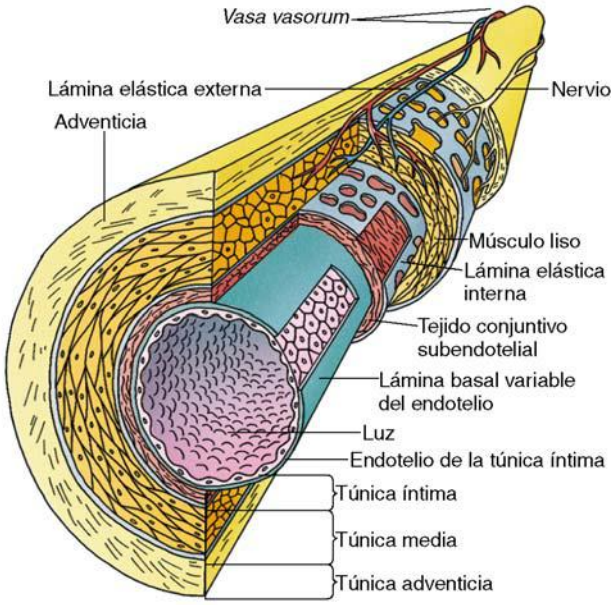


Figura 11.1 Arteria típica. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 252.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Las células endoteliales fabrican una proteína específica, el **factor de von Willebrand (vWF),** un factor de coagulación, aunque solamente se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade de las arterias. El vWF favorece la coagulación sanguínea al unirse a las plaquetas en el transcurso del proceso de coagulación. La enfermedad de von Willebrand es una coagulopatía hereditaria que altera la coagulación sanguínea. Suele deberse a una deficiencia del vWF o a alguna anomalía en el mismo.

Un **aneurisma** es una deformación en globo de la pared de una arteria (o, de manera menos frecuente, una vena) causada por el debilitamiento de la pared del vaso. Generalmente, los aneurismas se vinculan con el envejecimiento, como sucede en la ateroesclerosis, o bien pueden deberse a otros trastornos, como el síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers-Danlos y la sífilis. Los aneurismas pueden afectar a diversas arterias, si bien son más frecuentes en la aorta abdominal. El diagnóstico precoz hace posible la reparación de la anomalía; pero la rotura de un aneurisma no detectado ocasiona una pérdida masiva de sangre que conduce a la muerte del paciente.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- El revestimiento más externo, la **túnica adventicia,** está formado por tejido conjuntivo fibroelástico que fija los vasos sanguíneos a las estructuras adyacentes (fig. 11.2).
  - Los nutrientes y el oxígeno presentes en el torrente circulatorio no pueden atravesar la pared de los vasos sanguíneos de gran calibre; los ***vasa vasorum,*** arterias pequeñas, penetran la túnica adventicia, se ramifican en la pared del vaso y aportan nutrientes y oxígeno a las células localizadas en la túnica adventicia y la túnica media. Los *vasa vasorum* están más desarrollados en las venas que en las arterias.
  - La **inervación** de los vasos sanguíneos puede atravesar la túnica adventicia; los nervios vasomotores secretan el neurotransmisor **noradrenalina,** que se difunde hacia las células de músculo liso de la túnica media. Se trata de fibras vasomotoras simpáticas que estimulan la contracción de las células de músculo liso y la onda de contracción viaja a través de las uniones gap entre células vecinas de músculo liso para desencadenar la vasoconstricción.

ARTERIAS

Las **arterias** (tabla 11.1) son unos vasos sanguíneos musculares de gran calibre cuyo diámetro disminuye paulatinamente conforme se alejan del corazón para suministrar sangre a los lechos capilares. A pesar de que las definiciones no son claras, se distinguen tres clases de arterias según su diámetro, grosor de la pared y otros rasgos histológicos:

- Arterias elásticas (de conducción), de mayor calibre.
- Arteriolas, cuyo calibre es el más pequeño.
- Arterias musculares (de distribución), de calibre comprendido entre los de las anteriores.

Estructuras sensoriales especializadas de las arterias

Las arterias musculares están dotadas de unos órganos sensoriales especializados, el **seno carotídeo** y el **cuerpo carotídeo,** mientras que el cayado aórtico posee una estructura sensorial equivalente, el **cuerpo aórtico.**

- El **seno carotídeo,** localizado en la túnica adventicia de la arteria carótida interna, recibe su inervación del nervio craneal IX (nervio glosofaríngeo) y actúa como **barorreceptor** al vigilar la presión arterial. La información procedente del seno se conduce hacia el centro vasomotor, que genera una respuesta encaminada a la conservación de unos valores normales de presión arterial.
- El **cuerpo carotídeo,** un órgano quimiorreceptor de pequeño tamaño que disfruta de una excelente irrigación por los lechos capilares, se encuentra en la bifurcación de la arteria carótida primitiva y recibe su inervación de los nervios craneales IX y X (nervios glosofaríngeo y vago). Responde a las variaciones de las concentraciones sanguíneas de CO_2, O_2 y H^+. En las imágenes de microscopia electrónica se pueden identificar dos tipos celulares:
  - El citoplasma de las **células glómicas (células de tipo I)** contiene gránulos de catecolaminas y emite proyecciones que interaccionan con las células endoteliales de los capilares y las células glómicas vecinas.
  - Las extensiones de las **células de la vaina (células de tipo II)** envuelven las proyecciones de las primeras y sustituyen la envoltura de células de Schwann de las fibras nerviosas desnudas que atraviesan los grupos de células glómicas.
- Los **cuerpos aórticos,** localizados en el cayado aórtico, remedan a los cuerpos carotídeos desde el punto de vista morfológico y funcional.

Regulación de la presión arterial

Las **vías neural y bioquímica** controlan la presión arterial.

- El **centro vasomotor** encefálico se encarga de mantener una presión arterial adecuada de 90-119/60-79 mmHg a través de la vía neural, lo que logra al conservar un tono constante de las células de músculo liso de la túnica media de los vasos sanguíneos.
  - La disminución de la presión arterial favorece la contracción muscular mediante la liberación del neurotransmisor noradrenalina por parte del **sistema nervioso simpático.**
  - El **sistema nervioso parasimpático** reduce el tono muscular al secretar el neurotransmisor **acetilcolina** en caso de aumento excesivo de la presión arterial; este neurotransmisor induce la liberación de **NO** por parte de las células endoteliales. Las células de músculo liso de la túnica media se relajan al recibir este mediador.

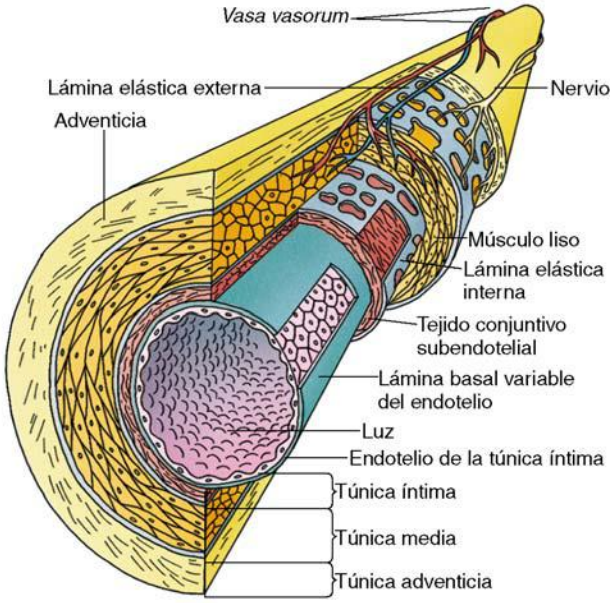


Figura 11.2 Arteria típica. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 252.*)

Tabla 11.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS DISTINTOS TIPOS DE ARTERIAS

Arteria	Túnica íntima	Túnica media	Túnica adventicia
Elástica *(conducción)* (p. ej., aorta, tronco pulmonar y arterias)	Endotelio con cuerpos de Weibel-Palade, lámina basal, capa subendotelial, lámina elástica interna incompleta	40-70 membranas elásticas fenestradas, células de músculo liso mezcladas con membranas elásticas, lámina elástica externa delgada, *vasa vasorum* en superficie externa	Delgada capa de tejido conjuntivo fibroelástico, *vasa vasorum*, vasos linfáticos, fibras nerviosas
Arteria muscular *(distribución)* (p. ej., arterias carótidas, arteria femoral)	Endotelio con cuerpos de Weibel-Palade, lámina basal, capa subendotelial, lámina elástica interna gruesa	$\leq$ 40 capas de células de músculo liso, lámina elástica externa gruesa	Capa delgada de tejido conjuntivo fibroelástico, *vasa vasorum* poco desarrollados, vasos linfáticos, fibras nerviosas
Arteriola	Endotelio con cuerpos de Weibel-Palade, lámina basal, capa subendotelial poco desarrollada, algunas fibras elásticas en lugar de una lámina elástica definida	1-2 capas de células de músculo liso	Tejido conjuntivo laxo, fibras nerviosas
Metaarteriola	Endotelio, lámina basal	Células de músculo liso que forman el esfínter precapilar	Tejido conjuntivo laxo disperso

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 254.*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Los riñones y la hipófisis rigen la vía bioquímica.
  - Los **riñones** liberan la enzima **renina** al torrente circulatorio. Esta enzima escinde el **angiotensinógeno** circulante en **angiotensina I,** que se transforma en **angiotensina II,** una molécula con una potente acción constrictora del músculo liso de la túnica media, por acción de la **enzima conversora de angiotensina** de la membrana de la luz del endotelio capilar.
  - La **hipófisis** secreta un potente vasoconstrictor, la **vasopresina (hormona antidiurética)**.

  Asimismo, las **membranas elásticas** de las arterias musculares de gran calibre y, especialmente, en las arterias elásticas, intervienen en la regulación de la presión arterial.
- Al contraerse los ventrículos del corazón, bombean un gran volumen de sangre hacia la aorta y las arterias pulmonares, en cuyas paredes abundan las fibras elásticas y las membranas elásticas **(membranas fenestradas)**. La pared de los vasos se expande, la membrana elástica se distiende y recupera de manera lenta su tamaño normal, de modo que se evitan las variaciones rápidas de velocidad del flujo sanguíneo y la presión arterial.

CAPILARES

Los **capilares** (fig. 11.3) son los vasos sanguíneos de menor calibre y paredes más delgadas. Se componen de un epitelio escamoso simple dispuesto en una estructura tubular de menos de 50 µm de longitud y 8 a 10 µm de diámetro. Las zonas de contacto de las células endoteliales consigo mismas u otras células endoteliales en la estructura tubular dan lugar a una pequeña solapa, el **pliegue marginal,** que proyecta hacia la luz. De igual modo, las células endoteliales forman **fascias oclusivas (uniones estrechas).** Los capilares crean una red anastomosada, llamada **lecho capilar,** que se interpone entre las arteriolas y las vénulas.

- Las células endoteliales capilares son muy delgadas; su grosor es menor de 0,2 µm y sus núcleos forman extensiones que se proyectan hacia la luz del vaso.
- En el citoplasma aparece un reducido número de los orgánulos habituales y filamentos intermedios formados por **desmina, vimentina** o ambas.
- Una característica distintiva de los capilares es la abundancia de **vesículas pinocíticas** asociadas a su membrana plasmática.
- Los capilares forman una **lámina basal** que reviste su superficie abluminal.
- Los **pericitos,** unas células contráctiles asociadas a los capilares y las vénulas pequeñas, comparten la lámina basal de los capilares, forman uniones gap con las células endoteliales y pueden colaborar en la regulación del flujo sanguíneo. Asimismo, pueden actuar como **células regenerativas** que colaboran en la reparación de vasos dañados.

Se diferencian tres tipos de capilares en las microfotografías electrónicas:

- **Capilares continuos,** que se localizan en el tejido conjuntivo, el músculo y el tejido nervioso, y capilares continuos modificados, que se restringen al encéfalo. Los capilares continuos presentan muchas vesículas pinocíticas y las uniones intercelulares son fascias oclusivas, de modo que el transporte de aminoácidos, glucosa, nucleósidos y purinas depende de la intervención de proteínas transportadoras. A pesar de que las células endoteliales regulan la barrera hematoencefálica, los astrocitos también parecen intervenir en este proceso.
- **Capilares fenestrados,** propios de las glándulas endocrinas, el páncreas y el intestino, poseen **fenestraciones (poros,** 60 a 80 nm de diámetro) en sus paredes que se recubren de un diafragma. Estos complejos diafragma/poro se disponen a intervalos de 50 nm, si bien pueden organizarse en agregados.
- **Capilares sinusoides,** presentes en la médula ósea, el bazo, el hígado, los ganglios linfáticos y algunas glándulas endocrinas, son canales amorfos **(sinusoides)** tapizados por células endoteliales dotadas de un gran número de fenestraciones grandes carentes de diafragmas. En algunos casos, la lámina basal de la pared endotelial puede presentar discontinuidades, lo que facilita en gran medida el intercambio de moléculas entre el torrente circulatorio y los tejidos.

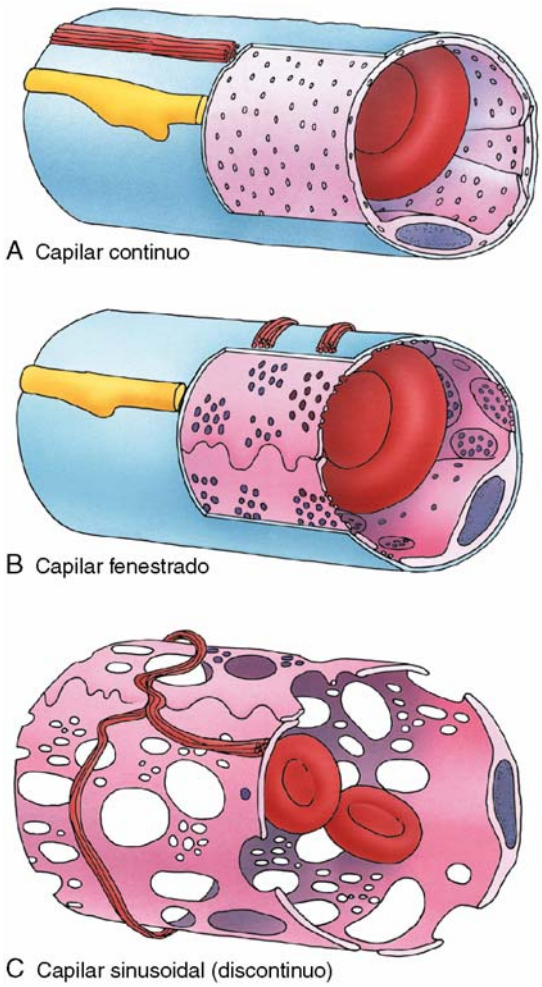


Figura 11.3 A-C. Tres tipos de capilares. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 262.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

CAMBIO VASCULAR

Las arterias de mayor calibre continúan creciendo hasta los 25 años de edad mediante la adición continuada de lámina elástica a sus paredes. A partir de la edad madura, las paredes de las arterias musculares se engrosan con colágeno y proteoglicano, lo que ocasiona una reducción de su flexibilidad. Los vasos coronarios son los primeros en mostrar cambios relacionados con el envejecimiento, en particular a nivel de la túnica íntima. Estas alteraciones son semejantes a las observadas en la arterioesclerosis.

ARTERIOESCLEROSIS

A menudo, la arterioesclerosis se vincula con hipertensión y diabetes. Esta enfermedad se distingue por la acumulación de una sustancia hialina en las paredes de la túnica media de las arterias pequeñas y las arteriolas (especialmente, en los riñones). La calcificación de dichas paredes provoca rigidez en los vasos afectados.

ATEROESCLEROSIS

La ateroesclerosis es la causa más frecuente de morbilidad en las afecciones vasculares; se caracteriza por la formación de depósitos de placas lipídicas amarillentas sin componente celular **(ateromas)** en las paredes de la íntima, lo cual da lugar a una reducción del diámetro de la luz de las arterias coronarias (p. ej., arterias carótidas) y las arterias grandes del cerebro. La acumulación de este material estrecha el diámetro de la luz y dificulta el flujo sanguíneo hacia la región afectada alrededor de los 25 años de edad. El dolor que siente el paciente puede preceder a un infarto de miocardio y un accidente cerebrovascular cuando la restricción del flujo sanguíneo se da en los vasos coronarios.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Regulación del flujo sanguíneo en un lecho capilar

La regulación del flujo sanguíneo en un lecho capilar se lleva a cabo a través de las anastomosis arteriovenosas (AAV) y los canales centrales (fig. 11.4).

- Las **AAV** derivan los lechos capilares, en los que existe una conexión directa entre los extremos arteriales y venosos. El vaso conector posee tres regiones: un extremo arterial, un extremo venoso y un segmento intermedio. El segmento intermedio presenta:
  - Una túnica media engrosada y células modificadas de músculo liso en la capa subendotelial, y
  - Una inervación adrenérgica y colinérgica bien desarrollada que se encuentra bajo el control directo del centro termorregulador encefálico.
- La apertura o el cierre de estas derivaciones AAV controla la irrigación.
  - Al cerrarse la derivación, la sangre fluye con normalidad a través del lecho capilar.
  - Al abrirse la derivación, la sangre fluye a través de esta y deriva el lecho capilar.

  Las AAV se distribuyen en todo el organismo, si bien son más abundantes en la piel, en la que intervienen en la regulación térmica.
- Los **canales centrales** están formados por una metaarteriola y su continuación, el canal de desagüe.
  - Las **metaarteriolas,** que provienen de las arteriolas, presentan esfínteres precapilares que permiten el flujo de sangre en el lecho capilar al abrirse.
  - La sangre procedente del lecho capilar pasa a los **canales de desagüe;** estos conductos carecen de esfínteres, por lo que siempre pueden recibir sangre, que se distribuye a las vénulas pequeñas.

Histofisiología de los capilares

El estudio fisiológico de la permeabilidad de los capilares puso de manifiesto la existencia de dos tipos de poros en sus paredes (fig. 11.5): **poros pequeños,** que podrían corresponder a pequeñas interrupciones entre uniones de células epiteliales (9 a 11 nm de diámetro), y **poros grandes,** que representarían fenestraciones y vesículas de transporte (50 a 70 nm de diámetro).

- Las moléculas pequeñas pueden difundir a través de la célula endotelial o de uniones intercelulares.
- Las moléculas de mayor tamaño pasan del espacio extracelular hacia la luz (o viceversa) a través de **vesículas pinocíticas,** un proceso llamado **transcitosis.**
- Otras sustancias, como las que se encuentran en el aparato de Golgi de las células endoteliales, se transportan a la superficie luminal de la membrana plasmática en **vesículas recubiertas de clatrina,** en las que su contenido es sustituido por otro diferente, que se transporta hasta la cara abluminal de la membrana celular para secretarse a la matriz extracelular.
- Los leucocitos abandonan la luz del vaso mediante **diapédesis:** atraviesan la célula endotelial o las uniones entre estas para pasar al espacio extracelular. A menudo, la presencia de receptores de moléculas de adhesión en la superficie luminal de las células endoteliales, que son reconocidos por las moléculas de adhesión presentes en las membranas leucocitarias, favorece la diapédesis.

  Los mediadores **histamina** y **bradicinina** incrementan la permeabilidad capilar, lo que facilita la extravasación de un volumen excesivo de líquido intraluminal e incrementa el volumen del líquido extracelular. El aumento notable del volumen de este líquido recibe el nombre de **edema.**

El endotelio capilar sintetiza, asimismo:

- Macromoléculas destinadas al espacio extravascular, como **laminina, fibronectina** y **colágeno** (**tipos II, IV** y **V**).
- Sustancias que intervienen en el **mecanismo de coagulación,** la regulación del **tono de la musculatura lisa** de la túnica media, y la **diapédesis** de los neutrófilos.
- Algunas moléculas mediadoras, como el vasodilatador **prostaciclina,** también inhiben la agregación plaquetaria.
- **Enzimas** que degradan e inactivan la noradrenalina, las prostaglandinas, la serotonina, la trombina y la bradicinina.
- **Enzimas,** como la **lipoproteína lipasa,** que escinden lipoproteínas y triglicéridos en glicerol y ácidos grasos, los cuales se almacenan en los adipocitos, y la **enzima conversora de angiotensina,** que convierte la angiotensina I, un vasoconstrictor débil, en **angiotensina II,** un vasoconstrictor potente.

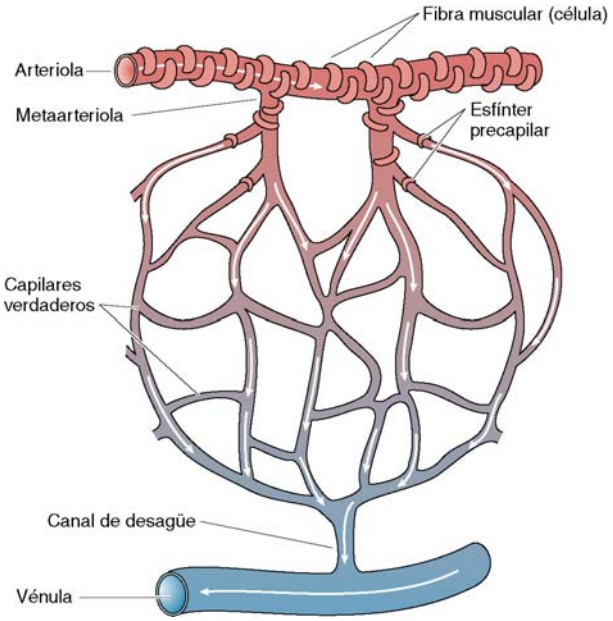


Figura 11.4 Control de la irrigación a través de un lecho capilar. El canal central, formado por la metaarteriola de la superficie arterial y el canal de desagüe del lado venoso, puede derivar el lecho capilar mediante la clausura de los esfínteres precapilares. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 264.*)

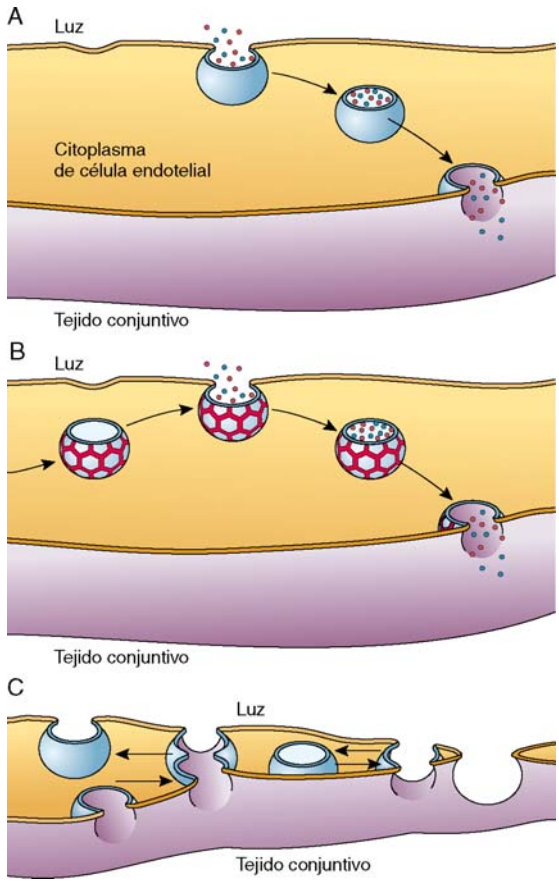


Figura 11.5 A-C. Métodos de transporte en el endotelio capilar. (Adaptado de *Simionescu N, Simionescu M: In Ussing H, Bindslev N, Sten-Knudsen O [eds]: Water Transport Across Epithelia. Copenhagen, Munksgaard, 1981.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

VENAS

La sangre de los lechos capilares pasa a las **vénulas,** desde las que se conduce hacia **venas** de calibre cada vez mayor hasta desembocar en las aurículas del corazón. Las venas son unos vasos caracterizados por una baja presión, por lo que su número supera al de las arterias y su diámetro luminal es mayor, de modo que albergan alrededor del 70% del volumen sanguíneo total.

- Las venas y las arterias suelen encontrarse próximas, si bien las paredes de las venas aparecen aplanadas debido a su menor espesor, elasticidad y contenido en tejido muscular.
- Al igual que las arterias, las venas poseen las tres túnicas, si bien la zona de contacto de la túnica media y la túnica íntima está poco definida; la túnica media presenta un espesor más reducido, mientras que la túnica adventicia se caracteriza por su mayor grosor.
- Las venas se distribuyen en tres grupos: vénulas, venas medianas y pequeñas, y venas grandes (tabla 11.2).

  Las venas de calibre mediano, en especial, las de las extremidades inferiores, están dotadas de **válvulas** que garantizan el flujo unidireccional de la sangre con el fin de impedir la inversión de la irrigación. Las válvulas venosas:

- Se componen de dos hojuelas procedentes de la túnica íntima que se proyectan hacia la luz.
- Su estructura es poco firme, aunque se refuerza con fibras elásticas y de colágeno derivadas de la túnica íntima.
- Se comprimen con la superficie luminal de la pared del vaso a medida que la sangre fluye hacia el corazón.
- Se doblan hacia la luz hasta obstruirla, de manera similar a dos palmas de las manos en forma de copa para contener agua, e impiden el flujo retrógrado de la sangre.

Tabla 11.2 CARACTERÍSTICAS DE LAS VENAS

Tipo	Túnica íntima	Túnica media	Túnica adventicia
Venas grandes	Endotelio, lámina basal, válvulas en algunas, tejido conjuntivo subendotelial	Tejido conjuntivo, células de músculo liso	Células de músculo liso dispuestas en haces longitudinales, células de músculo liso cerca de la zona de unión al corazón, capas de colágeno con fibroblastos
Venas medianas y pequeñas	Endotelio, lámina basal, válvulas en algunas, tejido conjuntivo subendotelial	Fibras reticulares y elásticas, algunas células de músculo liso	Capas de colágeno con fibroblastos
Vénulas	Endotelio, lámina basal (pericitos, vénulas poscapilares)	Tejido conjuntivo disperso y algunas fibras de músculo liso	Cierta cantidad de colágeno y algunos fibroblastos

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 265.*

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Las **venas varicosas** son venas superficiales hipertrofiadas tortuosas. Su aparición suele relacionarse con el proceso de envejecimiento conforme degeneran las paredes de los vasos, disminuye el tono de la musculatura del vaso afectado o se tornan incompetentes las válvulas venosas. De igual modo, las venas varicosas pueden localizarse en el extremo del esófago (varices esofágicas) y el extremo terminal del conducto anal (hemorroides).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CORAZÓN

El **corazón** (fig. 11.6), un vaso sanguíneo muy modificado, presenta tres capas: **endocardio** (correspondiente a la túnica íntima); **miocardio** (correspondiente a la túnica media), formado por **músculo cardíaco,** y **epicardio** (correspondiente a la túnica adventicia).

- El **endocardio** reviste la luz del corazón; se continúa con la túnica íntima de los vasos sanguíneos, por lo que consta de un epitelio escamoso simple que recubre una capa de tejido conjuntivo fibroelástico con algunos fibroblastos. En una capa más profunda de tejido conjuntivo denso aparecen numerosas fibras elásticas mezcladas con células de músculo liso. La capa más profunda, la **capa subendocárdica,** que separa el endocardio del miocardio, se compone de tejido conjuntivo laxo acompañado de vasos sanguíneos, fibras nerviosas y **fibras de Purkinje.**
- El **miocardio,** la capa intermedia y más gruesa de la pared del corazón, contiene células de músculo cardíaco organizadas en espirales que rodean cada una de las cuatro cámaras del órgano que nos ocupa. Las células del músculo cardíaco desempeñan varias funciones:
  - Unión del miocardio al **esqueleto fibroso** del corazón.
  - Síntesis y secreción de hormonas, como el **péptido natriurético auricular,** la **cardionatrina** y la **cardiodilatina,** que participan en el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico y la reducción de la presión arterial.
  - Producción y conducción de impulsos.
- La generación y la conducción de impulsos corre a cargo de:
  - Un grupo de células cardíacas especializadas cuyo conjunto conforma el **nódulo sinoauricular (SA)** de la pared auricular derecha en la zona de unión con la vena cava superior. Estas células nodales se despolarizan de manera espontánea y generan impulsos que inician el latido cardíaco a un ritmo de unos 70 latidos/min.
  - Estos impulsos viajan a través de las cámaras auriculares y las vías del **nódulo auriculoventricular (AV)** situado en la pared septal inmediatamente por encima de la válvula tricúspide.
  - Las células cardíacas modificadas localizadas en el nódulo AV reciben los impulsos procedentes del nódulo SA y transmiten las señales a través del **haz AV (haz de His)** hacia el vértice de las paredes ventriculares y las ramas de los haces AV, denominados **fibras de Purkinje,** unas células cardíacas modificadas grandes, para transmitir los impulsos hacia las células del músculo cardíaco.
- Estas células especializadas del músculo cardíaco originan el latido cardíaco, si bien es el sistema nervioso autónomo el que se ocupa de controlar la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico:
  - Las fibras simpáticas incrementan la frecuencia cardíaca.
  - Las fibras parasimpáticas reducen dicha frecuencia.

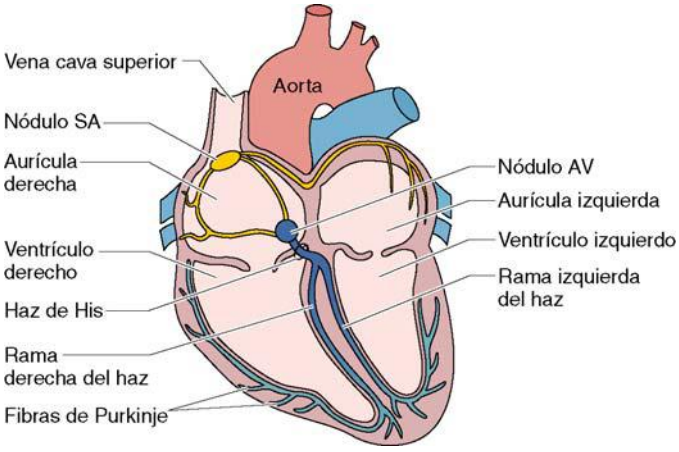


Figura 11.6 Diagrama de la estructura del corazón en la que se representan la localización de los nódulos SA y VA, las fibras de Purkinje y el haz de His. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 267.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **cardiopatía reumática** afecta a sujetos aquejados de fiebre reumática durante su infancia. La fiebre reumática da lugar a la creación de cicatrices en las válvulas debido a la formación de tejido fibrótico durante el proceso de resolución, lo que reduce su flexibilidad e impide el cierre (incompetencia) o la apertura (estenosis) normales de estas válvulas. La enfermedad afecta más a menudo a la válvula AV bicúspide, seguida de las válvulas aórticas.

Las infecciones de la cavidad pericárdica reciben el nombre de **pericarditis;** esta cavidad puede rellenarse de líquido y adhesiones entre la capa serosa del pericardio y el endocardio en los casos más graves, en los que puede impedir que el corazón lata de manera normal.

El **fenómeno de Raynaud** representa una entidad que cursa con decoloración de los dedos de las manos o los pies, o ambos, tras la exposición a variaciones térmicas (calor o frío) o bien sucesos que inciden en la estabilidad emocional del sujeto. La decoloración se atribuye a espasmos anómalos en los vasos sanguíneos y la disminución de la irrigación. Los dedos afectados adquieren un color azulado como consecuencia de la deficiencia prolongada de oxígeno. Los vasos sanguíneos terminan por abrirse, lo que da lugar a un fenómeno de «sofoco», que confiere una coloración rojiza a los dedos. Esta secuencia de modificación de la coloración en tres etapas se asocia, más a menudo, a la exposición al frío y es típica del fenómeno de Raynaud. Esta enfermedad suele afectar a mujeres, en particular a lo largo de la segunda, tercera o cuarta décadas de vida. Las pacientes pueden presentar el fenómeno de Raynaud aislado o acompañando a otras enfermedades reumáticas. Se desconoce su etiologia.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- El **epicardio,** la capa más externa del corazón **(pericardio visceral),** se compone de **mesotelio,** un epitelio escamoso simple que recubre la capa subepicárdica de tejido conjuntivo **cargado con lípidos** con sus vasos coronarios, nervios y ganglios. El **pericardio parietal,** formado por una **capa serosa interna** y una **capa fibrosa externa**, envuelve al corazón y se prolonga por el pericardio visceral de los grandes vasos que entran y salen de este órgano. La **cavidad pericárdica,** localizada entre los pericardios visceral y parietal, contiene un líquido seroso que reduce la fricción existente entre las dos superficies pericárdicas durante el latido cardíaco (fig. 11.7).

El corazón es la **bomba** que impulsa la circulación de la sangre por todo el organismo, para lo cual está dotada de cuatro cámaras: dos **aurículas,** que reciben sangre del sistema venoso, y dos **ventrículos,** que impulsan la sangre desde el corazón hacia el resto del organismo. Estas cuatro cámaras configuran dos circuitos: el circuito pulmonar y el circuito sistémico (v. fig. 11.7).

- La sangre procedente de los tejidos desemboca en la **aurícula derecha,** atraviesa la **válvula AV derecha (válvula tricúspide)** y entra en el **ventrículo derecho.**
- La sangre abandona el ventrículo derecho a través de la **válvula semilunar** para entrar en el **tronco pulmonar,** desde el que la sangre desoxigenada se dirige a los **pulmones,** en los que se oxigenará.
- La sangre oxigenada que regresa de los pulmones entra en la **aurícula izquierda,** atraviesa la **válvula AV izquierda (válvula bicúspide,** también llamada **válvula mitral**) y rellena el **ventrículo izquierdo.**
- La sangre sale del ventrículo izquierdo a través de otra **válvula semilunar** e ingresa en la **aorta,** que la distribuye a los tejidos del organismo.

Las **válvulas** impiden el flujo retrógrado de la sangre hacia la cámara de la que partió.

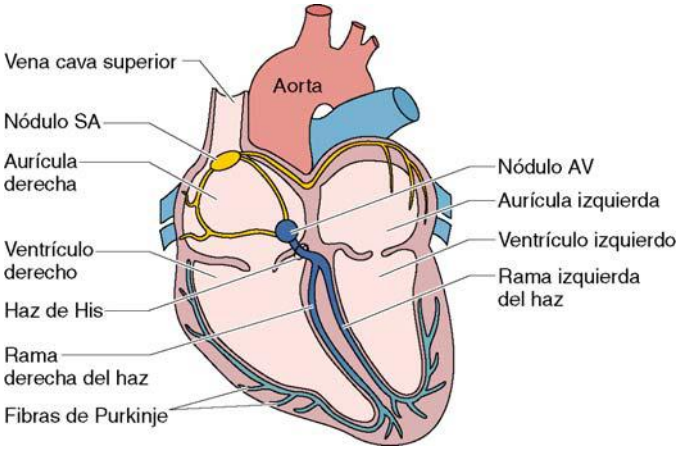


Figura 11.7 Diagrama de la estructura del corazón en la que se representan la localización de los nódulos SA y VA, las fibras de Purkinje y el haz de His. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 267.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **cardiopatía coronaria** afecta a unos 14 millones de individuos en EE. UU. Se debe a la acumulación de calcio y tejido cicatricial en las arterias coronarias que irrigan el miocardio. Con el paso del tiempo, los depósitos de calcio y placa originan ateroesclerosis, la cual reduce la luz de la arteria coronaria afectada y, por tanto, la irrigación del músculo cardíaco. Este trastorno ocasiona dolor torácico y angina (dolor referido descendente en el brazo izquierdo). El estrechamiento de la arteria hasta obstruirla puede causar infarto de miocardio o parada cardiorrespiratoria. El tratamiento de elección en pacientes con obstrucción arterial parcial suele ser la angioplastia.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Aparato vascular linfático

La **linfa,** el líquido extracelular que baña los espacios del tejido intersticial del organismo, es recogido por **capilares linfáticos** ciegos (fig. 11.8) de los compartimentos de tejido conjuntivo, desde los que pasa a vasos de calibre creciente hasta regresar a través de dos **conductos linfáticos** a las venas de la base del cuello que pertenecen al aparato cardiovascular. Los vasos que forman parte del sistema linfático se distribuyen en todo el organismo, salvo el sistema nervioso central, la órbita, el cartílago y el hueso, el oído interno y la epidermis. El aparato vascular linfático es un sistema abierto; la linfa no circula ni es impulsada por bomba alguna. Los **ganglios linfáticos** se interponen a lo largo del recorrido de los vasos linfáticos y filtran la linfa.

- Los **vasos linfáticos aferentes** conducen la linfa hacia los ganglios linfáticos, que poseen numerosos canales tapizados de endotelio y abundantes macrófagos que eliminan la materia particulada de la linfa.
- Los linfocitos se incorporan a la linfa al salir del ganglio linfático en el que ha sido procesada; la linfa regresa al vaso linfático a través de los **vasos linfáticos eferentes.**

CAPILARES Y VASOS LINFÁTICOS

Los capilares linfáticos ciegos constan de un epitelio escamoso simple muy atenuado, una lámina basal incompleta; suelen existir espacios intercelulares entre las células endoteliales adyacentes debido a la ausencia de uniones estrechas. Los **filamentos linfáticos de anclaje** (5 a 10 nm de diámetro), que se insertan en las membranas plasmáticas abluminales, mantienen la permeabilidad de estos delicados vasos.

La linfa de los capilares linfáticos drena en vasos linfáticos de calibre mediano y pequeño de estructura similar a la de las venas pequeñas, si bien presentan una luz mayor y paredes más delgadas. Los vasos linfáticos de mayor calibre poseen una fina capa de fibras elásticas y músculo liso recubierta por una lámina de fibras elásticas que se mezclan con el tejido conjuntivo circundante. Los dos vasos linfáticos más grandes, el **conducto linfático derecho** y el **conducto torácico,** desembocan en el sistema venoso del cuello y presentan una composición semejante a la de las grandes venas, con tres túnicas definidas y vasos nutrientes similares a los *vasa vasorum* de las arterias y venas.

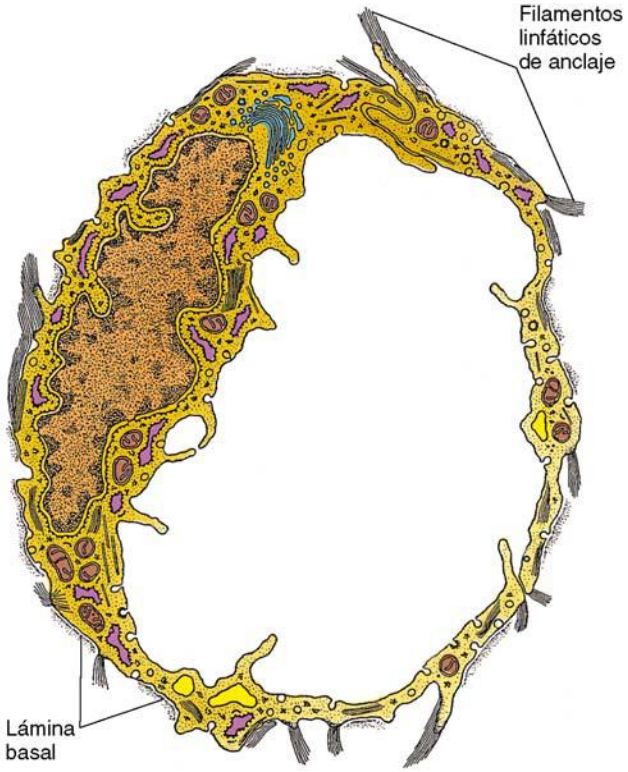


Figura 11.8 Diagrama de la ultraestructura de un capilar linfático. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 270.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El término **linfedema** se aplica a una acumulación anómala de líquido intersticial que produce tumefacción, por lo general en las extremidades superiores o inferiores. Se debe a la desaparición, alteración, lesión o resección de vasos linfáticos o ganglios linfáticos. El linfedema primario constituye una entidad infrecuente ocasionada por la ausencia congénita de ciertos vasos linfáticos o por anomalías de los mismos. El linfedema secundario aparece como consecuencia de la obstrucción o la interrupción de alguna vía linfática. Puede deberse, también, a una infección, neoplasia maligna, intervención quirúrgica, formación de tejido cicatricial, traumatismo, trombosis venosa profunda, exposición a radiación o algún otro tratamiento antineoplásico.

Las **células de tumores malignos** acceden al sistema linfático desde el tumor primario. A lo largo de su recorrido en las vías linfáticas, estas células pueden entrar en un ganglio linfático que limitaría su diseminación. Sin embargo, las células tumorales pueden proliferar en el seno del ganglio, del que saldrían para formar una metástasis en una localización secundaria. En la cirugía de resección de un ganglio invadido por células tumorales, se extirpan también otros ganglios linfáticos hipertrofiados pertenecientes a la misma vía linfática, así como los vasos linfáticos asociados, con la finalidad de evitar la diseminación secundaria de las células tumorales y, por ende, la formación de metástasis.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

12 SISTEMA LINFÁTICO (INMUNITARIO)

El **sistema linfático** protege al organismo frente a la invasión por agentes exógenos, como macromoléculas y microorganismos, así como células infectadas por virus. Este sistema se compone de diversas poblaciones de células no encapsuladas, que reciben el nombre de **sistema linfático difuso,** junto a la **linfa,** los **ganglios,** las **amígdalas,** el **timo** y el **bazo.**

TÉRMINOS CLAVE

- **Sistema inmunitario innato**
- **Sistema inmunitario adaptativo**
- **Inmunoglobulinas**
- **Linfocitos T**
- **Linfocitos B**
- **Moléculas MHC**

Aspectos generales del sistema linfático

El organismo posee tres **niveles defensivos:** el **epitelio,** que lo aísla del medioambiente; la **epidermis,** y las **mucosas.** Estas tres líneas de defensa representan barreras físicas que suelen impedir el acceso de los patógenos a los compartimentos estériles del organismo. Estas barreras, relativamente delgadas, pueden verse alteradas como consecuencia de un traumatismo y algunos microorganismos patógenos son capaces de atravesarlas incluso cuando se encuentran intactas. Los sistemas inmunitarios innato (inespecífico) y adaptativo (adquirido) representan otras dos líneas defensivas. En la mayoría de los casos, estos sistemas logran proteger al organismo ante el fracaso de las anteriores.

SISTEMA INMUNITARIO INNATO

El **sistema inmunitario innato (natural),** el más primitivo y antiguo desde el punto de vista evolutivo, pero también el más rápido, está formado por el complemento, diversos péptidos antimicrobianos, citocinas, macrófagos, neutrófilos, linfocitos citotóxicos naturales (NK) y receptores de tipo Toll. Se trata de un sistema **inespecífico** carente de memoria inmunitaria frente al microorganismo o la molécula que desencadenó su acción. En la tabla 12.1 se enumeran los acrónimos que se utilizarán a lo largo de este capítulo.

- El **complemento,** un conjunto de moléculas circulantes, precipita a través de una secuencia específica y da lugar a un **complejo de ataque de membrana** que actúa sobre las membranas de los patógenos que han logrado acceder al torrente circulatorio. Los neutrófilos y los macrófagos portan receptores de C3b, cuya interacción con el componente C3b unido a la superficie de dichos microorganismos induce su fagocitosis por estas células.
- Los **péptidos antimicrobianos,** como **lisozima** y **defensina,** destruyen los microorganismos al tiempo que reclutan linfocitos T y células dendríticas.
- Se distinguen varios grupos de moléculas de señalización, conocidas como **citocinas,** según su origen y funciones:
  - Las moléculas sintetizadas por los linfocitos son las **interleucinas**.
  - Las **quimiocinas** ejercen una acción quimioatrayente.
  - Las moléculas inductoras de la proliferación y la diferenciación son los **factores estimuladores de colonias (CSF)**.
  - Las citocinas frente a virus se llaman **interferones**.
  - Los **macrófagos** son fagocitos que reconocen las porciones Fc de los anticuerpos, el componente C3b del complemento, y residuos glucídicos presentes en la membrana del microorganismo invasor. Estas células interaccionan con los linfocitos T y B presentadoras de antígenos. De igual modo, inducen la proliferación de las CFU-GM y CFU-G.
- Los **linfocitos NK** intervienen en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, por lo que son similares a los linfocitos T citotóxicos (LTC). A diferencia de éstos, no obstante, los linfocitos NK no han de madurar en el timo para diferenciarse en células citotóxicas. Estos linfocitos poseen **receptores activadores de linfocitos citotóxicos** y **receptores inhibidores de linfocitos citotóxicos.** Los primeros destruyen las células unidas a la porción variable de los anticuerpos IgG al reconocer su porción Fc, a no ser que presenten moléculas tipo I del complejo principal de histocompatibilidad en su superficie celular.
- Los **receptores de tipo Toll,** unas proteínas integrales presentes en la membrana plasmática de las células pertenecientes al sistema inmunitario

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 12.1 ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

Acrónimo/Abreviatura	Definición
BALT	Tejido linfático asociado a los bronquios
C3b	Complemento 3b
CAM	Complejo de ataque a membrana
CCDA	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
CD	Molécula del grupo de diferenciación (seguido de un número arábico)
Célula M	Célula de micropliegue
CLIP	Proteína invariable asociada a clase II
CPA	Célula presentadora de antígenos
CSF	Factor estimulador de colonias
CSF-G	Factor estimulador de colonias de granulocitos
CSF-GM	Factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos
Fab	Fragmento de unión a antígenos de un anticuerpo
Fc	Fragmento cristalizado (fragmento constante de un anticuerpo)
GALT	Tejido linfático asociado al intestino
IFN-γ	Interferón γ
Igs	Inmunoglobulinas de superficie
IL	Interleucina (seguida de un número arábico)
Linfocito B	Linfocito derivado de la bolsa (linfocito derivado de la médula ósea)
Linfocito NK	Linfocito citotóxico natural
Linfocito T	Linfocito derivado del timo
Linfocito T reg	Linfocito T regulador
Linfocito T_H	Linfocito T cooperador (seguido de un número arábico)
LTC	Linfocito T citotóxico
LTMC	Linfocito T central de memoria
LTME	Linfocito T efector de memoria
MALT	Tejido linfático asociado a mucosas
MHC I y II	Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad I y II
PTra	Proteína transportadora (1 y 2)
TCR	Receptor de linfocitos T
TLR	Receptor de tipo Toll
TNF-α	Factor de necrosis tumoral-α
TSH	Hormona estimuladora del tiroides
VEA	Vénula del endotelio alto
Vesícula MIIC	Compartimento con abundantes moléculas de MHC II
VLPA	Vaina linfática periarterial

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 274.*

innato, se disponen en parejas para funcionar. Algunos de ellos son proteínas transmembrana, mientras que otros se asocian exclusivamente a la superficie citoplásmica de la membrana plasmática. Casi todos los receptores de tipo Toll inducen la vía del factor nuclear κB para poner en marcha una cascada intracelular que culminaría con la liberación de citocinas específicas. De igual modo, estos receptores pueden activar una respuesta inflamatoria y suscitar una respuesta celular en la que participan los linfocitos T y B del sistema inmunitario adquirido. En la tabla 12.2 se ofrece una relación de las posibles funciones de los receptores de tipo Toll.

SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

El **sistema inmunitario adaptativo (adquirido)** es específico y está formado por los linfocitos T y B y las células presentadoras de antígenos (CPA), aunque utiliza también algunos componentes del sistema inmunitario innato para proteger al organismo. Además de secretar citocinas para comunicarse entre sí, estas células interaccionan unas con otras e inducen respuestas específicas en otras poblaciones celulares a través del reconocimiento de ciertas moléculas unidas a la membrana plasmática con el fin de actuar sobre unas sustancias exógenas conocidas como antígenos. Por definición:

- Todos los **antígenos** interaccionan con los anticuerpos de manera independiente de su capacidad de inducción de una respuesta inmunitaria.
- Un **inmunógeno** es una molécula exógena con capacidad de poner en marcha una respuesta inmunitaria.

Las células que pertenecen al sistema inmunitario adaptativo liberan citocinas, las cuales reclutan diversas células del sistema inmunitario innato que

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 12.2 RECEPTORES DE TIPO TOLL Y POSIBLES FUNCIONES

Dominios	Pareja de receptores	Función
Intracelular y extracelular (en membrana celular)	TLR1-TLR2	Unión a lipoproteínas bacterianas; unión a ciertas proteínas de parásitos
	TLR2-TLR6	Unión a ácido lipoteicoico de pared de bacterias grampositivas y a cimosan
	TLR4-TLR4	Unión a LPS de bacterias gramnegativas
	TLR5-¿?*	Unión a flagelina de flagelos bacterianos
	TLR11-¿?*	Reconocimiento de *Toxoplasma gondii*
Solamente intracelular	TLR3-¿?*	Unión a ARN vírico bicatenario
	TLR7-¿?*	Unión a ARN vírico monocatenario
	TLR8-¿?*	Unión a ARN vírico monocatenario
	TLR9-¿?*	Unión a ADN bacteriano y vírico
	TLR10-¿?*	Desconocida
	TLR12-¿?*	Desconocida

*Se desconoce, aún, cuál es el otro miembro de la pareja.
LPS, lipopolisacárido.
Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 275.*

colaborarán en la respuesta frente a los antígenos exógenos. El sistema inmunitario adaptativo se caracteriza por cuatro rasgos principales: la **especificidad,** la **diversidad,** la **memoria** y la capacidad de **diferenciar las moléculas propias de las exógenas.** Las reacciones inmunitarias desplegadas por el sistema inmunitario adaptativo pueden ser de dos tipos:

- La **respuesta inmunitaria humoral** se sustenta en las inmunoglobulinas **(anticuerpos)** sintetizados por los linfocitos B diferenciados, llamados **células plasmáticas.** Los anticuerpos se unen a los antígenos para inactivarlos o señalarlos para su posterior destrucción por parte de los macrófagos.
- En la **respuesta inmunitaria celular,** los **LTC**, una subpoblación específica de linfocitos T, se activa para interaccionar con una célula exógena o alterada por un virus y provocar su **apoptosis.**

Las células del sistema inmunitario adaptativo se forman en la **médula ósea,** en la que los linfocitos B se diferencian en células inmunocompetentes. La adquisición de la inmunocompetencia por parte de los linfocitos T requiere su salida de la médula ósea y su migración a la **corteza tímica.** Los linfocitos B y T inmunocompetentes abandonan los **órganos linfáticos primarios** (médula ósea y timo) y se dirigen al tejido linfático difuso, los ganglios linfáticos y el bazo (cuyo conjunto recibe el nombre de **órganos linfáticos secundarios),** en los que tratan de detectar antígenos e interaccionan con ellos.

SELECCIÓN CLONAL Y EXPANSIÓN

A lo largo del desarrollo embrionario se desarrollan, aproximadamente, 10^{15} linfocitos que reconocerán y eliminaran todos los antígenos y patógenos con los que el individuo pueda entrar en contacto durante su vida. Cada uno de estos linfocitos es capaz de reconocer un antígeno exógeno determinado; al proliferar, cada linfocito origina una subpoblación de células idénticas que recibe el nombre de **clon.** Las células que pertenecen a un mismo clon presentan los mismos anticuerpos de membrana **(inmunoglobulinas de superficie [Igs])** o el mismo **receptor de linfocitos T (TCR).** Durante la embriogenia, los clones que portan inmunoglobulinas o los receptores que reconocen macromoléculas propias son eliminados **(deleción clonal)** o inactivados para impedir la inducción de una respuesta inmunitaria **(anergia clonal)**, lo que evita la aparición de reacciones autoinmunitarias.

- El primer contacto con un antígeno determinado suscita una respuesta lenta y débil por parte del sistema inmunitario adaptativo, la **respuesta inmunitaria primaria,** dado que los linfocitos T y B no han estado expuestos al antígeno se consideran **células vírgenes (naïve).**
- Con posterioridad a este contacto, las células vírgenes proliferan y forman una subpoblación de **células efectoras** (**células plasmáticas** en el caso de la respuesta humoral y **LTC**, linfocitos T cooperadores [T_H] **T_H1, T_H2, T_H17** y **linfocitos T reguladores CD [linfocitos T reg]** en la respuesta inmunitaria), células que reaccionan y eliminan al antígeno, y **células de memoria** que se asemejan a las células vírgenes. Las células efectoras viven mucho tiempo (años), responden con mayor rapidez e intensidad ante una nueva exposición al mismo antígeno **(respuesta inmunitaria secundaria**, **respuesta anamnésica)** y pueden ampliar de manera considerable el tamaño de su población **(expansión clonal)**.

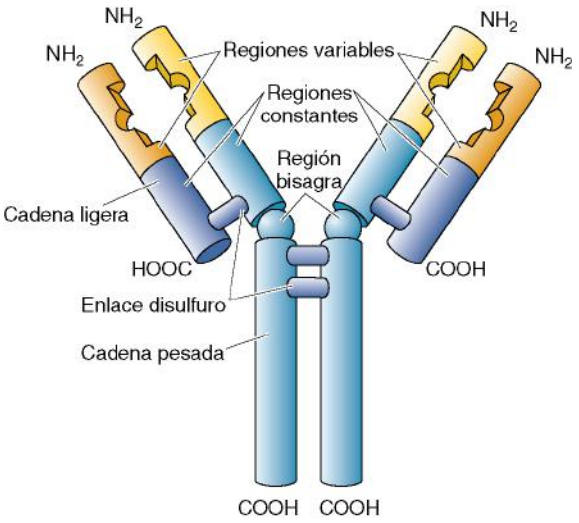


Figura 12.1 Esquema de una inmunoglobulina típica. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 278.*)

Inmunoglobulinas (anticuerpos)

Las células plasmáticas sintetizan gran cantidad de una familia especial de glucoproteínas, los **anticuerpos (inmunoglobulinas),** que también son fabricados en menores cantidades por los linfocitos B (que los expresan en sus membranas plasmáticas en forma de Igs, receptores de linfocitos B). Un anticuerpo típico (IgG), que se asemeja a la letra Y, consta de cuatro cadenas polipeptídicas (fig. 12.1).

- Dos grandes **cadenas pesadas** idénticas, unidas entre sí por puentes disulfuro, que conforman el tronco y los brazos de la Y (en la que el brazo y el tronco se unen por medio de una región de bisagra).
- Dos **cadenas ligeras** cortas idénticas que constituyen los brazos de la estructura en Y y se mantienen unidas a la cadena pesada correspondiente mediante enlaces disulfuro.

La escisión enzimática de un antibiótico por parte de la papaína se produce en la región de bisagra y da lugar a un **fragmento Fc,** el tronco, cuya secuencia aminoacídica es constante, y dos **fragmentos Fab** (de unión a antígenos), cada uno de los cuales está formado por una cadena ligera y una porción de una cadena pesada cuyos extremos distales se distinguen por la capacidad de unirse *exclusivamente a un* **epítopo** determinado. Se han definido cinco clases diferentes de inmunoglobulinas en función de sus características distintivas (tabla 12.3).

CÉLULAS DE LOS SISTEMAS INMUNITARIOS INNATO Y ADAPTATIVO

Los sistemas inmunitarios innato y adaptativo se componen de las siguientes células: linfocitos B, linfocitos T, macrófagos y las CPA, derivadas de ellos, y linfocitos NK.

Linfocitos B

Los **linfocitos B** se desarrollan en la médula ósea, en la que adquieren su inmunocompetencia. Sintetizan anticuerpos IgM e IgD, cuyos extremos Fc se insertan en la membrana **(Igs)** de tal modo que la porción Fc queda expuesta al entorno extracelular. La porción Fc se ancla a la membrana plasmática a través de dos proteínas transmembrana, Igβ e Igα, que transducen información al compartimento intracelular como consecuencia de la interacción de la Igs con un epítopo y desencadenan una secuencia de señalización que dará lugar a:

- **Activación** de los linfocitos B, que se ocupan de la **respuesta inmunitaria humoral.**
- **Proliferación** de los linfocitos B activados para originar células plasmáticas y linfocitos B de memoria.
  - Las células de memoria se encargan de la expansión clonal.
  - Las células plasmáticas fabrican inicialmente IgM y, más tarde, sintetizan otros isotipos (tabla 12.4).

Algunos polisacáridos, como los peptidoglucanos presentes en las membranas bacterianas, son antígenos independientes del timo, ya que pueden suscitar una respuesta inmunitaria humoral en ausencia de linfocitos T intermediarios. Únicamente se sintetizan anticuerpos IgM y no se forman linfocitos B de memoria.

Linfocitos T

A pesar de que el desarrollo de los **linfocitos T** tiene lugar en la médula ósea, estas células han de migrar a la corteza tímica para expresar ciertas moléculas en su membrana plasmática y convertirse en células

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 12.3 ISOTIPOS DE INMUNOGLOBULINAS

Clase y n.° de unidades*	Citocinas†	Unión a células	Rasgos biológicos
IgA 1 o 2	TGF-β	Temporal a células epiteliales durante el proceso de secreción	Presente en lágrimas, saliva, luz intestinal y cavidad nasal en forma de **dímeros**; las unidades que integran el dímero se unen mediante la **proteína J** fabricada por las células plasmáticas y se protegen de la degradación enzimática con un **componente secretor** sintetizado por las células epiteliales; destruye antígenos y microorganismos en la luz del tubo digestivo, la cavidad nasal, la vagina y el saco conjuntival; se secreta en la leche y confiere protección al neonato mediante la inmunidad pasiva; aparece en forma de **monómeros** en la sangre; colabora con los eosinófilos en el reconocimiento y la destrucción de parásitos
IgD 1		Membrana plasmática de linfocitos B	Inmunoglobulina de superficie; colabora con los linfocitos B en el reconocimiento de antígenos específicos; interviene en la activación de linfocitos B tras la exposición antigénica, lo que da lugar a su diferenciación en células plasmáticas
IgE 1	IL-4, IL-5	Mastocitos y basófilos	Anticuerpo reagínico; la IgE favorece la desgranulación de basófilos y mastocitos como consecuencia del entrecruzamiento de varios anticuerpos de membrana con antígenos, lo que provoca la liberación de diversos mediadores, como heparina, histamina, factores quimiotácticos de neutrófilos y eosinófilos y leucotrienos; suscita reacciones de hipersensibilidad inmediata; colabora con los eosinófilos en el reconocimiento y la destrucción de parásitos
IgG 1	IFN-γ, IL-4, IL-6	Macrófagos y neutrófilos	Atraviesa la placenta y confiere protección pasiva al feto; se secreta en la leche y confiere inmunidad pasiva al neonato; fija la cascada del complemento; actúa como **opsonina**, es decir, recubre a los microorganismos para potenciar su fagocitosis por los macrófagos y los neutrófilos, células dotadas de receptores Fc para la región Fc de estos anticuerpos; interviene en la **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos** a través de la activación de linfocitos NK; se sintetiza en grandes cantidades en la respuesta inmunitaria secundaria
IgM 1 o 5		Linfocitos B (en forma monomérica)	La estructura pentamérica se mantiene por medio de enlaces con las proteínas J que unen las regiones Fc de cada unidad; activa la cascada del sistema del complemento; constituye el primer isotipo que se sintetiza en la respuesta inmunitaria primaria

*Una unidad es una única inmunoglobulina formada por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras; la IgA aparece en forma de monómero y de dímero.
†Citocinas implicadas en el cambio de isotipo.
Fc, fragmento cristalizable; IFN, interferón; IL, interleucina; NK, citotóxico natural; TGF, factor transformador del crecimiento.

Tabla 12.4 CAMBIO DE ISOTIPO DE IgM

Cambio a	Citocina sintetizada por linfocito T_H	Microorganismo	Función
IgE	IL-4, IL-5	Helmintos parásitos	Unión a mastocitos
IgG	IL-6, IFN-γ	Bacterias y virus	Opsonización de bacterias, fijación del complemento, inducción de destrucción de células transformadas por virus por linfocitos NK (CCDA)
IgA	TGF-β	Bacterias y virus	Secreción en superficie de mucosas

CCDA, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; IFN, interferón; IL, interleucina; NK, citotóxico natural; TGF, factor transformador del crecimiento.
Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 281.*

Tabla 12.5 CIERTOS MARCADORES DE SUPERFICIE IMPLICADOS EN REACCIONES INMUNITARIAS

Proteína	Superficie celular	Ligando y célula diana	Función
CD3	Todos los linfocitos T	Ninguno	Transducción de unión de complejo MHC-epítopo en señal intracelular; activación de linfocito T
CD4	Linfocitos T cooperadores	MHC II en CPA	Correceptor de unión de TCR a complejo MHC II-epítopo, activación de linfocitos T cooperadores
CD8	Linfocitos T citotóxicos y linfocitos T supresores	MHC I en la mayoría de las células nucleadas	Correceptor de unión de TCR a complejo MHC I-epítopo, activación de linfocitos T citotóxicos
CD28	Linfocitos T cooperadores	7 en CPA	Colabora en activación de linfocitos T cooperadores
CD40	Linfocitos B	Receptor de CD40 presente en linfocitos T cooperadores activados	Unión de CD40 a receptor de CD40 induce la activación de linfocitos B por parte de linfocitos T cooperadores, lo que provoca su diferenciación en linfocitos B de memoria y células plasmáticas

CD, molécula de grupo de diferenciación; CPA, célula presentadora de antígenos; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; TCR, receptor de linfocitos T.
Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 281.*

inmunocompetentes (v. apartado «Timo»). A diferencia de los linfocitos B, los linfocitos T:

- Presentan **TCR** en lugar de Igs.
  - Los TCR son similares a los anticuerpos, ya que su región constante se entierra en la membrana celular y su región variable se extiende hacia el espacio extracelular y se une a los epítopos.
- No son capaces de reconocer antígenos que no sean presentados por las CPA.
- Expresan **grupos de proteínas de diferenciación (moléculas CD)** en su membrana plasmática (tabla 12.5).
  - Se han identificado unas 200 moléculas CD distintas. El **complejo TCR,** formado por TCR, CD3 y CD4 o CD8, reconoce a los epítopos presentados por las CPA y se une a ellas.
- Tan sólo actúan en el espacio inmediato que las rodea.
- Ignoran los antígenos de naturaleza no proteica.
- Únicamente reconocen epítopos asociados a una de las dos clases de **moléculas MHC** de las CPA. Estas moléculas están determinadas genéticamente y son distintas en cada individuo; caracterizan «lo que es *propio*».
  - Las MHC I se localizan en las membranas plasmáticas de las células nucleadas.
  - Las MHC II (y MHC I) se encuentran en las membranas celulares de las CPA.

La **activación** de los linfocitos T no depende solamente del reconocimiento del epítopo, sino también de la molécula MHC. El sistema inmunitario no puede desplegar una respuesta inmunitaria cuando el linfocito T no reconoce dicha molécula; por consiguiente, se dice que estos linfocitos están **restringidos por MHC.** Los linfocitos T se dividen en tres clases amplias:

- Linfocitos T vírgenes
- Linfocitos T de memoria
- Linfocitos T efectores

Los **linfocitos T vírgenes** son células inmunocompetentes que portan moléculas CD45RA en su plasmalema, aunque aún no se han visto expuestas a ningún antígeno. La exposición antigénica de estas células induce su proliferación para originar linfocitos T de memoria y efectores.

Los **linfocitos T de memoria** poseen moléculas CD45R0 en su membrana plasmática y se distribuyen en dos grupos: **linfocitos T de memoria centrales (LTMC)**, que presentan moléculas de $CR7^+$ en su membrana y **linfocitos T de memoria efectores (linfocitos $CR7^-$, LTME)**, carentes de esta molécula en su superficie celular. La memoria inmunitaria del organismo se sustenta en estas células. Los LTMC se hallan en la paracorteza de los ganglios linfáticos, en la que se unen a las CPA para inducir la secreción de IL-12 por estas. Este mediador citocínico induce la proliferación de los LTMC y la formación de LTME. Los LTME así formados migran hacia el foco de inflamación, se diferencian en **linfocitos T efectores** y responden a la exposición a un antígeno.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El anticuerpo que sintetizan inicialmente los linfocitos B es IgM hasta que los linfocitos T_H inducen un cambio de isotipo a IgG. En los sujetos con deficiencia de **ligandos de CD40** no se realiza el cambio de isotipos, por lo que presentan unas concentraciones excesivamente altas de IgM, un trastorno llamado **síndrome de hiper-IgM** que origina infecciones crónicas debidas a esta inmunodeficiencia humoral.

Todas las células nucleadas poseen **moléculas MHC I,** que han de ser reconocidas por los LTC para inducir una respuesta inmunitaria. Muchas células tumorales y células infectadas por virus interrumpen la síntesis de moléculas MHC I con el fin de evitar su reconocimiento y ulterior destrucción por esta población de linfocitos.

Linfocitos T efectores

Los **linfocitos T efectores** de memoria originan linfocitos T efectores, que engloban tres grupos diferentes de células inmunocompetentes dotadas de la capacidad de desplegar una respuesta inmunitaria, a saber, **linfocitos T_H, LTC** y **linfocitos T citotóxicos,** y **linfocitos T reg.**

Todos los **linfocitos T_H** portan **moléculas CD4** en el plasmalema y poseen la capacidad de colaborar tanto con células pertenecientes al sistema inmunitario innato como al adaptativo. Asimismo, los linfocitos T_H inducen la destrucción de células exógenas e infectadas por virus por parte de los LTC y la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas que fabrican anticuerpos. Se distinguen cuatro clases de linfocitos T_H (una quinta clase se ha asignado al grupo de los linfocitos T reg), todas las cuales secretan citocinas (tabla 12.6):

- **Linfocitos T_H0**, precursores de las otras tres clases de linfocitos T_H; sintetizan un gran número de citocinas diferentes.
- **Linfocitos T_H1:**
  - Respuestas directas frente a patógenos intracitoplásmicos.
  - Comienzo de respuestas inmunitarias celulares.
  - Secreción de IL-2, un mediador que induce la mitosis en los linfocitos T CD4 y CD8 y la citotoxicidad en los LTC.

Tabla 12.6 ORIGEN Y FUNCIONES DESTACADAS DE CIERTAS CITOCINAS

Citocina	Origen celular	Célula diana	Función
IL-1a e IL-1b	Macrófagos y células epiteliales	Linfocitos T y macrófagos	Activación de linfocitos T y macrófagos
IL-2	Linfocitos T_H1	Linfocitos T y B activados	Favorece la proliferación de linfocitos T y B activados
IL-4	Linfocitos T_H2	Linfocitos B	Favorece la proliferación de linfocitos B y su diferenciación en células plasmáticas; favorece el paso de producción de IgM a IgG e IgE
IL-5	Linfocitos T_H2	Linfocitos B	Favorece la proliferación de linfocitos B y su diferenciación en células plasmáticas; favorece el paso de producción de IgM a IgE
IL-6	Células presentadoras de antígenos y linfocitos T_H2	Linfocitos T; linfocitos B activados	Activación de linfocitos T; favorece la maduración de linfocitos B en células plasmáticas que sintetizan IgG
IL-10	Linfocitos T_H2	Linfocitos T_H1	Inhibe el desarrollo de linfocitos T_H1; inhibe la secreción de citocinas por estas células
IL-12	Linfocitos B y macrófagos	Linfocitos NK y linfocitos T	Activación de linfocitos NK e inducción de formación de células similares a linfocitos T_H1
TNF-α	Macrófagos	Macrófagos	Autoactivación de macrófagos para secretar IL-12
	Linfocitos T_H1	Macrófagos hiperactivos	Estimula a los macrófagos hiperactivos para producir radicales de oxígeno, favoreciendo la destrucción bacteriana
IFN-α	Células infectadas por un virus	Linfocitos NK y macrófagos	Activación de macrófagos y linfocitos NK
IFN-β	Células infectadas por un virus	Linfocitos NK y macrófagos	Activación de macrófagos y linfocitos NK
IFN-γ	Linfocitos T_H1	Macrófagos y linfocitos T	Favorece la destrucción celular por linfocitos T citotóxicos y fagocitosis por macrófagos

IFN, interferón; IL, interleucina; NK, citotóxico natural; T_H, T cooperador; TNF, factor de necrosis tumoral.
Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 284.*

- Liberación de IFN-γ, el cual induce la destrucción de microorganismos fagocitados por los macrófagos y activa la subpoblación de linfocitos NK. Los macrófagos secretan IL-12, una citocina que favorece la expansión de los linfocitos T_H1 y restringe la ampliación de la población de linfocitos T_H2.
- Síntesis del factor de necrosis tumoral-β, el cual favorece la inflamación aguda por acción de los neutrófilos.

- Los **linfocitos T_H2** intervienen en la puesta en marcha de respuestas humorales frente a parásitos e infecciones en la mucosa; estas células sintetizan:
  - IL-4, que activa la producción de IgE por parte de los linfocitos B en respuestas alérgicas y, junto a IL-10, impide el desarrollo de linfocitos T_H1.
  - IL-5, la cual favorece el desarrollo de los eosinófilos.
  - IL-6, que activa la formación de linfocitos T y B en el asma y el lupus sistémico eritematoso.
  - IL-9, que amplifica las respuestas de los mastocitos y la proliferación de los linfocitos T_H2.
  - IL-13, que induce la formación de linfocitos B y demora el desarrollo de linfocitos T_H1.
- Los **linfocitos T_H17 sintetizan IL-17** y amplifican la respuesta mediada por los neutrófilos al potenciar su reclutamiento; asimismo, pueden diferenciarse a partir de los linfocitos T vírgenes en presencia de IL-6 y el factor transformador del crecimiento β.
- A diferencia de los linfocitos T_H, el plasmalema de los **LTC** posee **moléculas CD8.** Los TCR de estos linfocitos se unen a epítopos presentes en la membrana plasmática de células exógenas, infectadas por un virus o tumorales; además:
  - Insertan **perforinas** en el plasmalema de la célula diana para formar poros en la misma.
  - Secretan **granzimas** que pasan al citoplasma de la célula diana a través de los poros así formados e inducen la **apoptosis** en la misma.
  - Su el plasmalema contiene **CD95L (ligando de apoptosis),** que se une a **CD95 (receptor de apoptosis)** en la membrana de la célula diana para activarlo, lo que induce una cascada apoptósica en la misma.
- Los **linfocitos T reg** también poseen moléculas CD4 en el plasmalema e intervienen en la inhibición de la respuesta inmunitaria. Se conocen dos categorías de linfocitos T reg que pueden actuar de manera coordinada para bloquear la respuesta inmunitaria:
  - **Linfocitos T reg naturales,** los cuales detienen la respuesta inmunitaria de manera independiente de antígenos a través de la unión a CPA.
  - **Linfocitos T reg inducibles** (anteriormente conocidos como linfocitos T_H3), que secretan IL-10 y FTG-β con el fin de impedir la formación de linfocitos T_H1.
- A diferencia de otros linfocitos T, los **linfocitos T NK** responden ante antígenos lipídicos presentados por CPA portadoras de moléculas CD1 en su superficie. Los linfocitos T NK son similares a las células NK, ya que pueden ser activados directamente, aunque para ello han de convertirse en células inmunocompetentes en la corteza tímica. Estas células secretan IL-4, IL-10 e IFN-γ.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

En algunos sujetos, el sistema inmunitario presenta una alteración conocida como **enfermedad de Graves,** en la cual no se reconoce como propios a los receptores de las células de los folículos tiroideos para la hormona estimuladora del tiroides. Por el contrario, estos receptores se interpretan como antígenos. Los trastornos en los que las moléculas propias se consideran erróneamente moléculas exógenas se conocen como **enfermedades autoinmunitarias.** Los anticuerpos se unen a los receptores de la TSH, lo que ocasiona una síntesis excesiva de esta hormona. Los pacientes aquejados de la enfermedad de Graves presentan hipertrofia tiroidea y exoftalmia (globos oculares sobresalientes).

Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad

Las moléculas MHC, localizadas en la superficie de las CPA, como las células infectadas o alteradas por un virus, retienen unos pequeños péptidos derivados de los antígenos, llamados **epítopos,** para su presentación a los linfocitos T. Las moléculas MHC de cada persona son diferentes de las de otros sujetos; los linfocitos T pueden reconocer las moléculas **propias.** Se distinguen dos grupos de moléculas MHC:

- Las **MHC I** se encargan de la presentación de epítopos (cuya secuencia contiene de 8 a 12 aminoácidos) escindidos de proteínas sintetizadas por la célula **(proteínas endógenas);** todas las células nucleadas, como las CPA, fabrican estas moléculas MHC I.
- Las **MHC II** se ocupan de presentar epítopos (integrados por 13 a 25 aminoácidos) procedentes de proteínas fagocitadas **(proteínas exógenas);** su síntesis corresponde únicamente a las CPA.

Carga de epítopos en las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I

La degradación de las **proteínas endógenas** por los **proteasomas** genera **epítopos** de 8 a 12 aminoácidos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de longitud. Las **proteínas transportadoras** TAP1 y TAP2 transportan a los epítopos al retículo endoplásmico rugoso, donde se unen a MHC I; el complejo así formado se transfiere hacia el aparato de Golgi, en el cual se empaquetará para ser transportado. El complejo MHC I-epítopo se traslada a la membrana plasmática para su presentación a los LTC, los cuales decidirán si deben ser destruidas. Se induce la apoptosis de las células portadoras de antígenos virales, mientras que las que expresan antígenos *propios* no son atacadas.

Carga de epítopos en las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II

- Las **proteínas exógenas** fagocitadas por los macrófagos y las CPA se escinden en fragmentos cada vez más pequeños en los endosomas tempranos y tardíos (secuencia de 13 a 25 aminoácidos).
- Al mismo tiempo, estas células sintetizan **moléculas MHC II** en el retículo endoplásmico rugoso, en cuya luz se unen de manera temporal a la **proteína invariable relacionada con la clase II (CLIP)**.
- El complejo MHC II-CLIP pasa al aparato de Golgi para empaquetarse en vesículas MIIC (compartimento enriquecido en MHC II), que también reciben epítopos procesados en los endosomas tardíos.
- En el interior de la vesícula MIIC, los epítopos sustituyen a las proteínas CLIP; el complejo MHC II-epítopo se traslada a la membrana plasmática para insertarse en ella.
- Las CPA y los macrófagos presentan el complejo MHC-epítopo a los linfocitos T_H, los cuales determinan la conveniencia de desplegar una respuesta inmunitaria.

Células presentadoras de antígenos

Se conocen dos tipos de CPA:

- Miembros del sistema fagocítico mononuclear, como macrófagos y células dendríticas
- Linfocitos B y células reticulares del epitelio tímico

Las CPA fagocitan y procesan antígenos, cargan los epítopos así formados en moléculas MHC II e insertan el complejo en su membrana plasmática para presentarlo a los linfocitos T. Las CPA secretan citocinas que modulan la respuesta inmunitaria, como IL-1, IL-6, IL-12 y TNF-α, así como otras moléculas de señalización que participan en procesos no inmunitarios.

Interacción entre las células linfáticas

Las **células linfáticas** interaccionan entre sí y analizan las moléculas de superficie de sus homólogas. Si no logran identificar dichas moléculas en una célula presentadora, el linfocito incapaz de reconocerlas se destruye mediante apoptosis. En caso contrario, el linfocito que reconoce las moléculas expuestas en la membrana se **activa,** es decir, prolifera y se diferencia. La activación requiere:

- El reconocimiento del **epítopo.**
- El reconocimiento de una **señal coestimuladora** (libre o de membrana).

Respuesta inmunitaria humoral mediada por linfocitos T_H2

Los linfocitos B internalizan y escinden todos los antígenos dependientes del timo que forman complejos con Igs, los asocian a las MHC II e insertan dicho complejo en su membrana plasmática para su presentación a un linfocito T_H2 (fig. 12.2).

- **Paso 1:** El linfocito T_H2 reconoce el epítopo a través de su TCR y el MHC II por medio de su molécula CD4.
- **Paso 2:** El receptor de CD40 del linfocito T_H2 y la molécula CD28 se unen a la moléculas CD40 y CD80 del linfocito B, lo que induce la formación de **linfocitos B de memoria** y **células plasmáticas.**

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se debe a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el cual se une a las moléculas CD4 de los linfocitos T_H. El núcleo vírico pasa al citoplasma de estos linfocitos tras la unión a CD4, lo que tiene efectos debilitadores en estas células. El patógeno vírico se multiplica e infecta a otros linfocitos T_H, cuya población disminuye. El paciente no puede desplegar una respuesta inmunitaria y sucumbe ante infecciones oportunistas.

Destrucción mediada por linfocitos T_H1 de células transformadas por virus

La capacidad de destrucción de una célula transformada por un virus por parte de un **LTC** depende de la satisfacción de las siguientes condiciones:

1. Recepción por este linfocito de moléculas de señalización procedentes de un linfocito T_H1 activado.
2. Unión del LTC a la **misma CPA** que está activando al linfocito T_H1 (fig. 12.3).

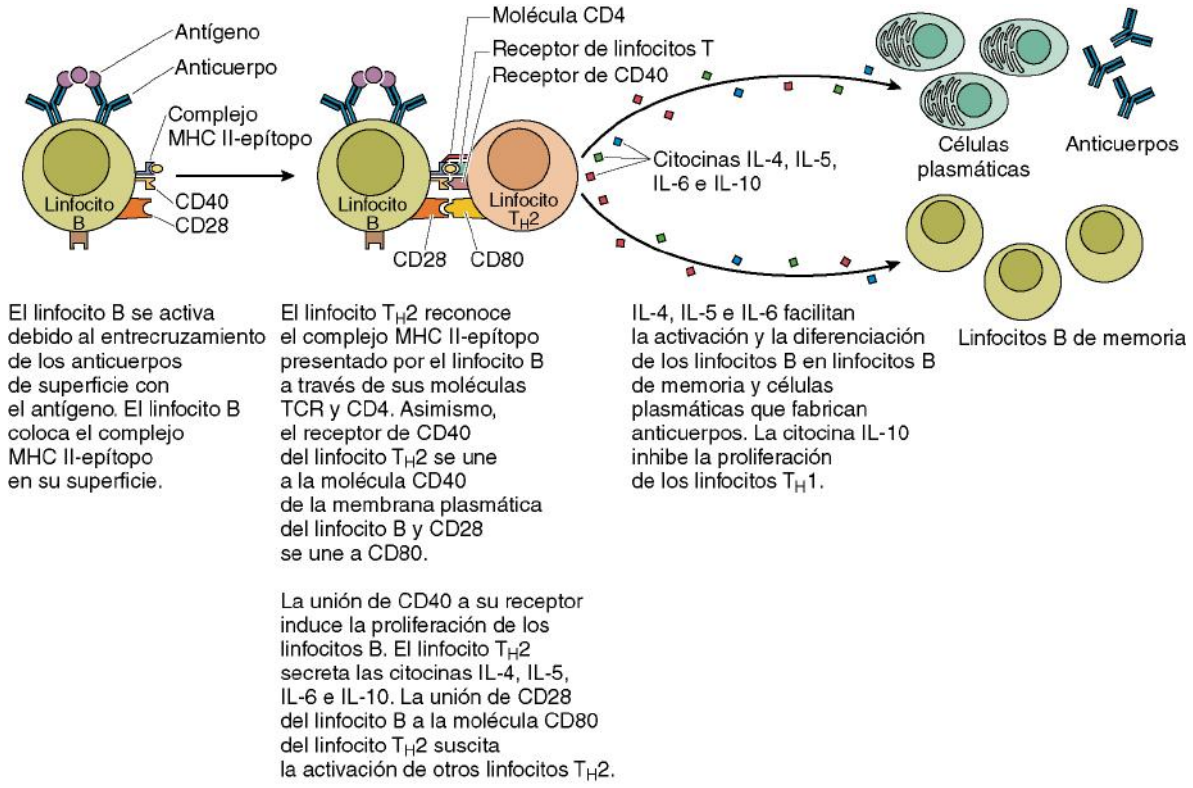

Antígeno
Anticuerpo
Complejo MHC II-epítopo
CD40
CD28
Linfocito B
Molécula CD4
Receptor de linfocitos T
Receptor de CD40
Linfocito B
Linfocito T_H2
CD28
CD80
Citocinas IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10
Células plasmáticas
Anticuerpos
Linfocitos B de memoria
El linfocito B se activa debido al entrecruzamiento de los anticuerpos de superficie con el antígeno. El linfocito B coloca el complejo MHC II-epítopo en su superficie.
El linfocito T_H2 reconoce el complejo MHC II-epítopo presentado por el linfocito B a través de sus moléculas TCR y CD4. Asimismo, el receptor de CD40 del linfocito T_H2 se une a la molécula CD40 de la membrana plasmática del linfocito B y CD28 se une a CD80.
La unión de CD40 a su receptor induce la proliferación de los linfocitos B. El linfocito T_H2 secreta las citocinas IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. La unión de CD28 del linfocito B a la molécula CD80 del linfocito T_H2 suscita la activación de otros linfocitos T_H2.
IL-4, IL-5 e IL-6 facilitan la activación y la diferenciación de los linfocitos B en linfocitos B de memoria y células plasmáticas que fabrican anticuerpos. La citocina IL-10 inhibe la proliferación de los linfocitos T_H1.

Figura 12.2 Activación de linfocitos B por linfocitos T_H2 para generar linfocitos B de memoria y células plasmáticas que sintetizan anticuerpos. No se requieren una respuesta humoral frente a antígenos independientes del timo ni la interacción con linfocitos T_H2. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 285.*)

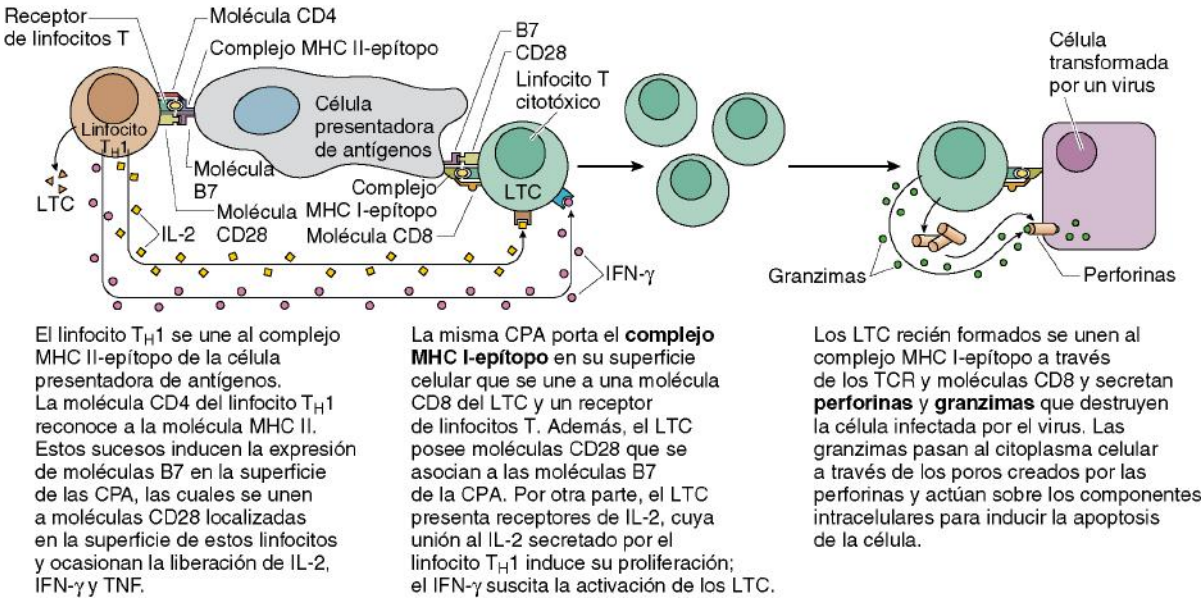

Receptor de linfocitos T
Molécula CD4
Complejo MHC II-epítopo
B7
CD28
Linfocito T citotóxico
Célula transformada por un virus
Linfocito T_H1
Célula presentadora de antígenos
Molécula B7
Complejo MHC I-epítopo
Molécula CD8
LTC
LTC
Molécula CD28
IL-2
IFN-γ
Granzimas
Perforinas
El linfocito T_H1 se une al complejo MHC II-epítopo de la célula presentadora de antígenos. La molécula CD4 del linfocito T_H1 reconoce a la molécula MHC II. Estos sucesos inducen la expresión de moléculas B7 en la superficie de las CPA, las cuales se unen a moléculas CD28 localizadas en la superficie de estos linfocitos y ocasionan la liberación de IL-2, IFN-γ y TNF.
La misma CPA porta el **complejo MHC I-epítopo** en su superficie celular que se une a una molécula CD8 del LTC y un receptor de linfocitos T. Además, el LTC posee moléculas CD28 que se asocian a las moléculas B7 de la CPA. Por otra parte, el LTC presenta receptores de IL-2, cuya unión al IL-2 secretado por el linfocito T_H1 induce su proliferación; el IFN-γ suscita la activación de los LTC.
Los LTC recién formados se unen al complejo MHC I-epítopo a través de los TCR y moléculas CD8 y secretan **perforinas** y **granzimas** que destruyen la célula infectada por el virus. Las granzimas pasan al citoplasma celular a través de los poros creados por las perforinas y actúan sobre los componentes intracelulares para inducir la apoptosis de la célula.

Figura 12.3 Activación de los LTC por parte de los linfocitos T_H1. El linfocito T_H1 y el LTC deben asociarse a la misma CPA. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 286.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- La **activación del linfocito T_H1** tiene lugar cuando:
  - **Paso 1:** Los TCR y moléculas CD4 del linfocito T_H1 han de unirse al complejo epítopo-MHC II en la CPA, lo que induce la expresión de una **molécula de B7** en su plasmalema.
  - **Paso 2:** La molécula CD28 del linfocito T_H1 debe unirse a la molécula B7 de la CPA para que el primero secrete IL-2, IFN-γ y TNF.
- La **activación del LTC** se produce cuando se cumplen estos requisitos:
  - **Paso 1:** La molécula CD8 del LTC y el TCR han de reconocer el **complejo epítopo-MHC II** de la CPA, y la molécula CD28 del LTC debe unirse a la **molécula B7** de la CPA.
  - **Paso 2:** El linfocito T_H1 libera IL-2, que se unirá al receptor de IL-2 presente en el LTC. El IFN-γ induce la proliferación del LTC activado.

El LTC activado se une al complejo epítopo-MHC II a través de las moléculas TCR y CD8 de las células transformadas, a las que destruye mediante:

- La inserción de perforinas en su membrana plasmática, que dan lugar a poros de gran tamaño a través de los cuales salen los componentes citosólicos.
- La inserción de perforinas en el plasmalema de las células transformadas y la entrada de granzimas al citoplasma, lo que induce la muerte celular.
- Otra posibilidad es la unión del **ligando Fas (molécula CD95L, ligando de apoptosis)** del LTC a la **proteína Fas** de la célula transformada **(CD95, receptor de apoptosis)**, lo cual suscita la **apoptosis.**

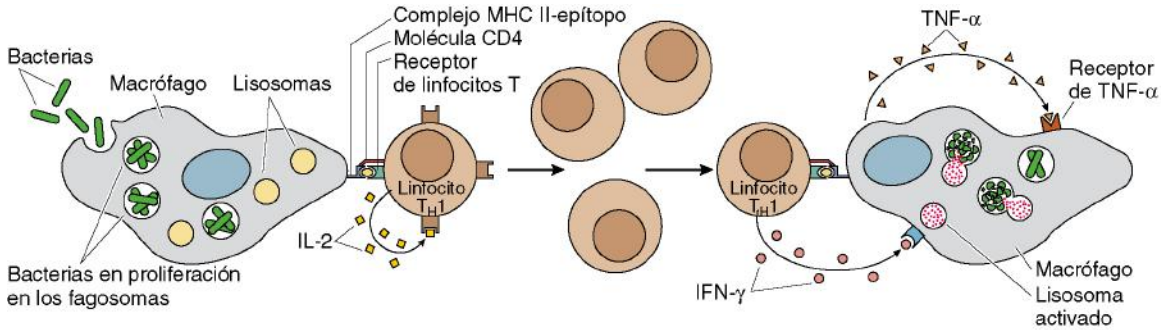
Los linfocitos T_H1 colaboran con los macrófagos en la destrucción de las bacterias fagocitadas

La destrucción de las bacterias fagocitadas por los macrófagos precisa de su activación por parte de los linfocitos T_H1. Para ello, estos linfocitos han de activarse en primer lugar; a continuación, el linfocito T_H1 activado ordena al macrófago que destruya la bacteria en el seno de sus fagosomas (fig. 12.4). La activación del linfocito T_H1 se da en dos pasos:

- **Paso 1:** Las moléculas TCR y CD4 del linfocito T_H1 deben reconocer el complejo epítopo-MHC II del macrófago.
- **Paso 2:** El linfocito T_H1 se activa a sí mismo mediante la expresión de receptores para IL-2 y la secreción de esta citocina, la cual se une a aquellos para inducir la mitosis de estos linfocitos.

Los **linfocitos T_H1 activados** así formados se unen a los macrófagos cuyos fagosomas albergan a las bacterias.

- **Paso 1:** Las moléculas TCR y CD4 del linfocito T_H1 han de reconocer el complejo epítopo-MHC II del macrófago y el linfocito secreta IFN-γ.
- **Paso 2:** El IFN-γ activa al macrófago, el cual libera TNF-α, que se une a esta célula; estos dos mediadores ponen en marcha el proceso de destrucción de las bacterias fagocitadas mediante la formación de radicales de oxígeno.



Las moléculas TCR y CD4 de los linfocitos T_H1 reconocen el complejo MHC II-epítopo presentado por un macrófago que alberga bacterias vivas. El linfocito T_H1 se activa, expresa receptores de IL-2 en su membrana plasmática y secreta esta quimiocina. La unión de IL-2 a sus receptores induce la proliferación de estos linfocitos.

Los linfocitos T_H1 recién formados interaccionan con los macrófagos infectados (reconocimiento del complejo MHC II-epítopo por TCR y CD4) y liberan interferón-γ (IFN-γ). Esta citocina estimula la expresión de receptores de TNF-α en la membrana celular del macrófago, así como la secreción de este mediador. La unión de IFN-γ y TNF-α a los receptores de superficie del macrófago induce la producción de radicales libres por parte de esta célula, los cuales favorecen la destrucción bacteriana.

Figura 12.4 Activación de macrófagos por parte de los linfocitos T_H1. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 287.*)

Órganos linfáticos

Los **órganos linfáticos** se dividen en dos clases:

- **Órganos linfáticos primarios (centrales)** (hígado fetal, médula ósea posnatal, y timo), en los que los linfocitos se convierten en células inmunocompetentes
- **Órganos linfáticos secundarios (periféricos)** (ganglios linfáticos, bazo, médula ósea posnatal y tejido linfático asociado a mucosas [MALT]), en los que las células inmunocompetentes interaccionan entre sí y con antígenos con el fin de poner en marcha una respuesta inmunitaria frente a patógenos y antígenos.

TIMO

El **timo,** un pequeño órgano de origen endodérmico localizado en el mediastino superior, se divide en dos **lóbulos** mediante una **cápsula** de tejido conjuntivo; los linfocitos T se diferencian en células inmunocompetentes en este órgano. Comienza a **involucionar** (degenerar) hacia la pubertad y es infiltrado por células adiposas, si bien continúa funcionando en la edad adulta. Cada lóbulo del timo se subdivide en lobulillos incompletos, de modo que cada uno de ellos posee una **corteza** individual y comparte la **médula** con otros lobulillos (fig. 12.5).

La **corteza tímica** alberga numerosos linfocitos cuyos núcleos grandes y citoplasma escaso confieren un aspecto basófilo oscuro a las imágenes histológicas.

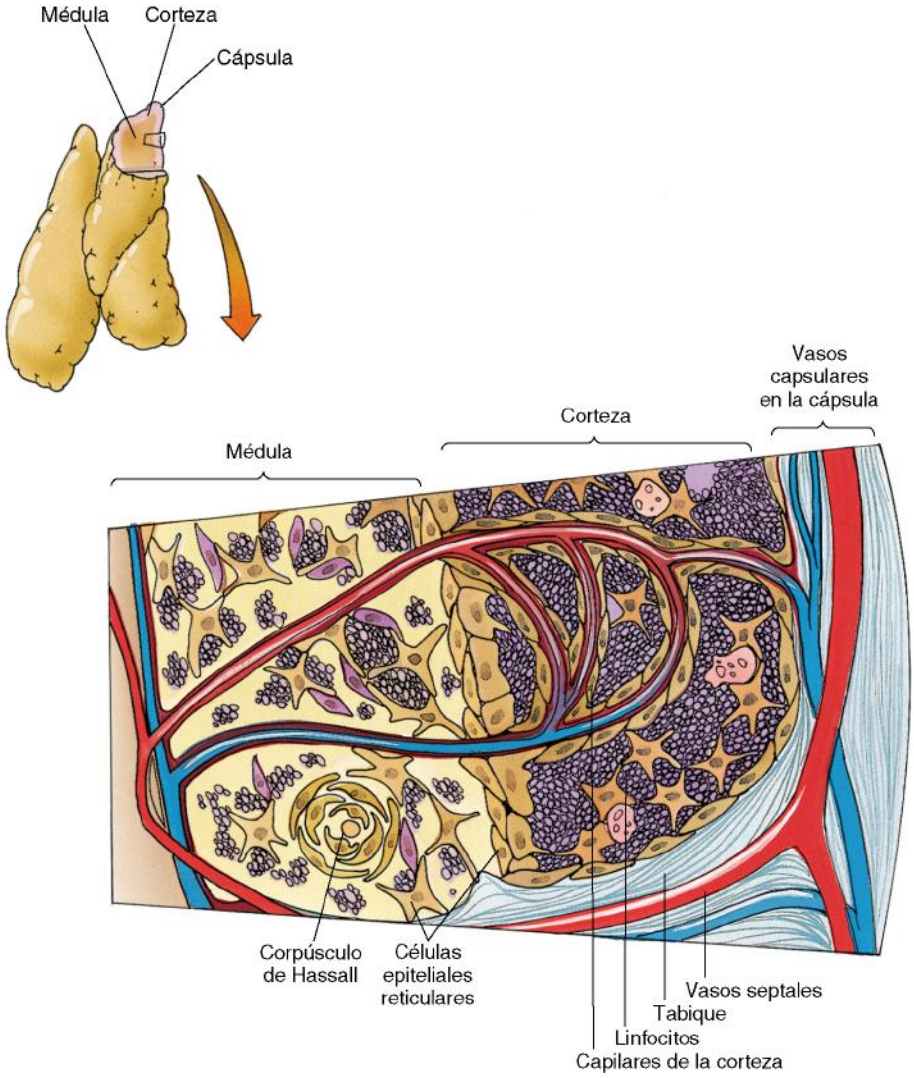


Figura 12.5 Esquema del timo en el que se representa su histología e irrigación. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 288.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los **precursores de linfocitos T** inmunoincompetentes de la médula ósea pasan a la corteza del timo para proliferar y convertirse en linfocitos T inmunocompetentes. Para ello, estas células han de interaccionar con distintas **células epiteliales reticulares** de la corteza con el fin de expresar algunos marcadores de superficie y eliminar otros.

- Los **precursores de los linfocitos T** procedentes de la médula ósea migran a la unión corticomedular del timo y se dirigen a la **corteza externa,** en la que reciben el nombre de **timocitos.**
- Los **receptores Notch-1** del plasmalema de estas células reciben moléculas de señalización secretada por las células epiteliales reticulares de la corteza, lo que supone su compromiso con el **linaje de los linfocitos T.**
- Los timocitos comienzan a expresar algunos **marcadores de linfocitos T** (CD2, pero no complejo CD3-TCR y tampoco CD4 ni CD8), por lo que se conocen como **timocitos doble negativos.**
- Todos los timocitos doble negativos se desplazan hacia el interior de la corteza (en la periferia medular) y **expresan** otras proteínas en su superficie, que posteriormente serán **eliminadas.**
- Estos timocitos doble negativos expresan **receptores de pre-linfocitos T (pre-TCR)** que inducen su proliferación.
- Estos timocitos recién formados expresan moléculas CD4 y CD8, lo que los convierte en **timocitos doble positivos**.
- Los genes que codifican la **región variable del TCR** de los timocitos dobles positivos se reorganizan y se expresan un número reducido de unidades del complejo CD3-TCR en su superficie.
- Las células reticulares del epitelio cortical verifican la capacidad de reconocimiento de **complejos MHC propias-epítopos propios** de los timocitos doble positivos con escasos complejos CD3-TCR.
  - La mayoría de los timocitos doble positivos (alrededor del 90%) no reconocen estos complejos y sufren procesos de apoptosis; sus restos celulares son fagocitados por los macrófagos corticales.
  - Algunos linfocitos doble positivos (10%) reconocen dichos complejos y pasan a una fase de maduración, expresan abundantes TCR e interrumpen la expresión de moléculas CD4 y CD8.
- Los linfocitos T que expresan moléculas CD4 o CD8 se denominan **timocitos positivos sencillos,** y abandonan la corteza para ingresar en la médula del timo.
- Los timocitos positivos sencillos interaccionan con las **células epiteliales reticulares de la médula** y las **células dendríticas,** que comprueban su capacidad de reconocimiento de epítopos propios a los que no estuvieron expuestos en la corteza.
  - Los **timocitos positivos sencillos** que pondrían en marcha una respuesta frente a autoantígenos sufren un proceso de **apoptosis** y son eliminados por los macrófagos medulares **(deleción clonal).**
  - Los **timocitos positivos sencillos** que no reconocen antígenos propios abandonan el timo y migran hacia los órganos linfáticos secundarios en forma de **linfocitos T vírgenes.**

Células epiteliales reticulares

Existen seis tipos de **células epiteliales reticulares,** tres de los cuales se localizan en la corteza y otros tantos lo hacen en la médula:

- Las células de tipo I aíslan la corteza de la cápsula de tejido conjuntivo y las trabéculas, y envuelven los vasos sanguíneos corticales.
- Las células de tipo II se hallan en la zona media de la corteza y rodean islotes de timocitos; presentan antígenos propios y moléculas MHC I y II a los timocitos.
- Las células de tipo III se localizan en la zona de unión corticomedular, presentan antígenos propios y moléculas MHC I y II a los timocitos.
- Las células de tipo IV se encuentran en la zona de unión corticomedular de la médula; colaboran con las de tipo III en la separación de la corteza y la médula.
- Las células de tipo V construyen el marco estructural de la médula.
- Las células de tipo VI forman **corpúsculos tímicos (de Hassall),** sintetizan **linfopoyetina estromal tímica** que favorece la deleción clonal, y colaboran en la inducción de la apoptosis en linfocitos T positivos sencillos.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Los vasos sanguíneos que irrigan el timo llegan a la médula y forman un lecho capilar en la zona de unión de la corteza y la médula. Las ramificaciones de estos capilares pasan a la corteza y se rodean de inmediato de una vaina de células epiteliales reticulares de tipo I que se mantienen unidas por medio de fascias oclusivas. Estas células configuran la **barrera hematotímica** en la corteza de este órgano, la cual impide el paso de macromoléculas transportadas en el torrente circulatorio a la corteza para alterar el desarrollo de los linfocitos T. Las células epiteliales de los capilares corticales y las células epiteliales reticulares de tipo I están dotadas de una lámina basal propia que refuerza dicha barrera. Los macrófagos vigilan el espacio comprendido entre la vaina epitelial y el endotelio y destruyen las macromoléculas que logran acceder al timo desde el torrente circulatorio. Las venas de la corteza del timo son tributarias de la red venosa de la médula.

Algunos sujetos con ausencia congénita del timo, un trastorno conocido como **síndrome de DiGeorge,** no pueden fabricar linfocitos T, por lo que son incapaces de desplegar una respuesta inmunitaria celular. Casi todos estos pacientes son inmunodeficientes, ya que el inicio de la mayoría de las respuestas inmunitarias humorales precisa de la intervención de los linfocitos T_H. Los sujetos afectados pueden sobrevivir siempre y cuando no contraigan ninguna infección; no obstante, la mayor parte de ellos muere debido a infecciones o bien a **tetania calcio (hipocalcemia** grave**)** debida a la ausencia congénita concomitante de las glándulas paratiroides.

GANGLIOS LINFÁTICOS

Los **ganglios linfáticos** son estructuras ovaladas de pequeño tamaño (diámetro $\leq$ 3 cm) con una superficie convexa y otra cóncava (hilio) envueltas por una **cápsula** conjuntiva (fig. 12.6) que suele rodearse de **tejido adiposo.** Por debajo de la cápsula, el parénquima del ganglio se subdivide en:

- Una **corteza** externa, la cual alberga linfocitos B que constituyen los nódulos linfáticos primarios y secundarios.
- Una **paracorteza** media, que contiene linfocitos T_H.
- Una **médula** profunda, en la que las células predominantes son los linfocitos, las células plasmáticas y los macrófagos.

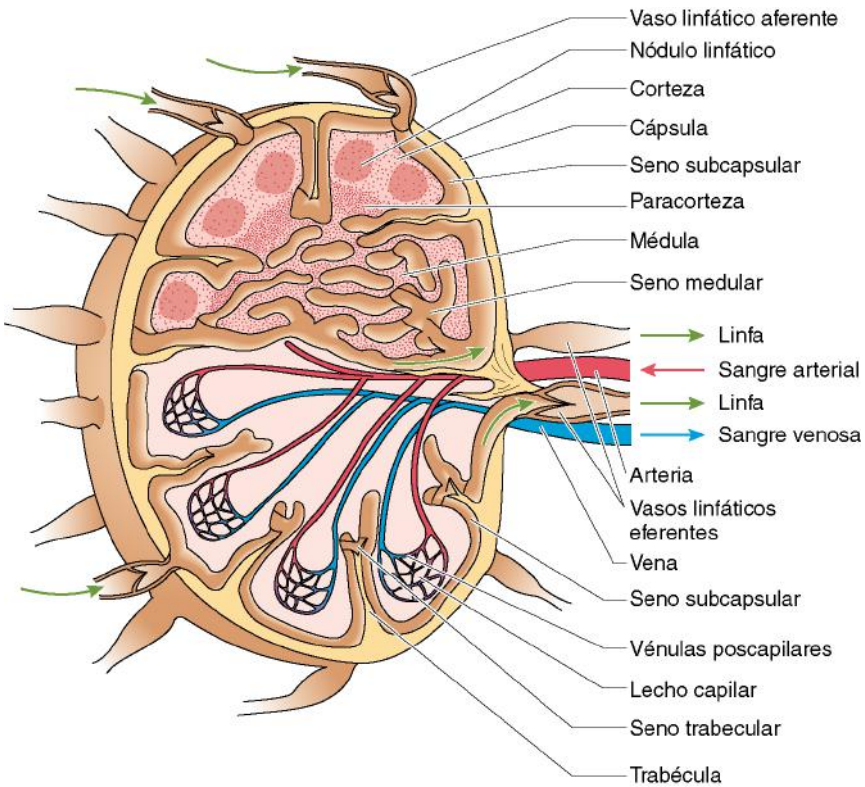


Figura 12.6 Diagrama de un ganglio linfático típico. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 291.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La cápsula de la superficie convexa proyecta **trabéculas** hacia la corteza que la subdividen en compartimentos incompletos; conforme se extienden hacia la paracorteza y la médula, las trabéculas se tornan más tortuosas y menos definidas (v. fig. 12.6). Los ganglios linfáticos contienen linfocitos T, linfocitos B, células dendríticas, macrófagos y CPA; se ocupan de depurar la linfa y poner en marcha reacciones inmunitarias frente a antígenos exógenos. La linfa ingresa en el ganglio linfático a través de los **vasos linfáticos aferentes,** que perforan la superficie convexa y poseen válvulas que impiden el flujo retrógrado de la linfa. La linfa atraviesa el parénquima del ganglio, del que sale a través de los **vasos linfáticos eferentes,** también dotados de válvulas que evitar el regreso de la linfa a nivel del hilio. Las arterias ingresan en el ganglio linfático en el hilio, desde el que parten las venas; estos vasos sanguíneos atraviesan el parénquima ganglionar a través de las trabéculas. En la paracorteza, las venas forman **vénulas del endotelio alto (VEA).**

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

En los sujetos sanos, los **ganglios linfáticos** son excesivamente blandos y no pueden palparse. Sin embargo, en presencia de una infección regional, los linfocitos del ganglio que drena el área afectada proliferan, de modo que el ganglio se hipertrofia, se torna duro, doloroso y palpable sin dificultad. Una cadena de ganglios linfáticos conectados entre sí por vasos linfáticos drena cada región del organismo. Esta secuencia de ganglios linfáticos suele permitir la diseminación a distancia de infecciones o la metástasis de células tumorales. Los macrófagos fagocitan alrededor del 99% de la materia particulada inútil para eliminarla conforme percola la **linfa** a través de los sinusoides del ganglio linfático.

Las **CPA** que han detectado algún antígeno migran hacia el ganglio linfático más próximo a ellas, presentan el complejo MHC-epítopo a los linfocitos T cooperadores y desencadenan una respuesta inmunitaria. Estas células reciben el nombre de **células dendríticas migratorias** cuando se hallan en el seno del ganglio linfático.

Las **células dendríticas foliculares** captan los **antígenos** que son transportados al ganglio linfático a través de los vasos linfáticos aferentes para presentarlos a los linfocitos residentes.

El reconocimiento del antígeno supone la activación de los linfocitos B en la zona de contacto de la paracorteza y la corteza, que migran hacia el nódulo linfático primario y sufren divisiones celulares rápidas para formar el **centro germinal** que transforma el **nódulo linfático primario** en un **nódulo secundario.** Las células dendríticas foliculares inducen la **apoptosis** en los linfocitos B que expresan Igs incorrectas, mientras que aquellas con Igs normales pueden diferenciarse en **linfocitos B de memoria** y **células plasmáticas.** Las células recién diferenciadas migran hacia la médula del ganglio y forman **cordones medulares.** Alrededor del 90% de las células plasmáticas utilizan los vasos linfáticos eferentes para salir del ganglio linfático y migrar hacia la **médula ósea,** en la que sintetizarán y secretarán anticuerpos hasta su muerte. El 10% restante permanece en el cordón medular y fabrica anticuerpos hasta el final de su vida. De igual modo, la mayoría de los linfocitos B de memoria abandona el ganglio linfático original para colonizar otros **órganos linfáticos secundarios,** en los que formarán **clones** reducidos a la espera de una nueva exposición al antígeno correspondiente. Una pequeña población de linfocitos B de memoria subsiste en el ganglio linfático inicial, en el que crea un clon formado por un reducido número de células.

La **cápsula** de tejido conjuntivo define la frontera superior de los compartimentos incompletos de la **corteza del ganglio linfático,** mientras que las **trabéculas** emitidas por dicha cápsula constituyen sus límites laterales (v. fig. 12.6). A medida que atraviesan la cápsula, los vasos linfáticos aferentes vacían la linfa en el **seno subcapsular,** desde los que se dirige a los **senos paratrabeculares,** paralelos a las trabéculas, que desembocan en unos **senos medulares** muy tortuosos que drenan en los **vasos linfáticos eferentes.** Los senos linfáticos están tapizados por **células endoteliales** escamosas simples y su luz contiene una red de **células reticulares estrelladas** que ralentizan el flujo linfático, además de sustentar a los **macrófagos** que fagocitan antígenos particulados.

Los **compartimentos** corticales contienen unos nódulos linfáticos primarios o secundarios de morfología esférica y coloración oscura.

- La formación de los **nódulos secundarios** (v. fig. 12.6) obedece a la estimulación antigénica; en estas estructuras se desarrollan los linfocitos B **(centroblastos)** que no expresan, aún, Igs. La proliferación inicial de estas células tiene lugar en la zona más oscura, y más tarde se desplaza hacia la zona central clara (el llamado **centro germinal**); los centroblastos desplazan a los linfocitos B en reposo, que se alejan para formar un denso **manto (corona)** que recubre el centro germinal hacia el seno subcapsular. En el folículo secundario aparecen, además:
  - **Células dendríticas migratorias,** como las **células de Langerhans** de la piel, unas células derivadas de la médula ósea que se distribuyen en todo el organismo; migran al ganglio linfático más próximo al detectar antígenos exógenos con el fin de iniciar una respuesta inmunitaria.
  - **Células dendríticas foliculares,** que no provienen de la médula ósea y residen en el ganglio linfático; se encargan de la presentación de antígenos a los **centrocitos,** que corresponden a linfocitos B jóvenes que expresan Igs. Las células dendríticas foliculares inducen la apoptosis de los linfocitos B portadores de Igs erróneos y permiten la diferenciación de otros linfocitos B en **linfocitos B de memoria** y **células plasmáticas,** que migran hacia la médula y salen del ganglio linfático.
  - **Células reticulares,** las cuales sintetizan fibras de colágeno de tipo III (fibras reticulares) que conforman la estructura arquitectónica de los ganglios linfáticos.
  - **Macrófagos,** que eliminan a las células apoptósicas.
- Los **nódulos primarios** (v. fig. 12.6) son nódulos en reposo, ya que carecen de centros germinales y manto; la migración hacia el nódulo primario de los linfocitos B activados por los linfocitos T cooperadores en la periferia de la corteza y la paracorteza supone su transformación en un nódulo secundario.

La **paracorteza** (v. fig. 12.6) es una región ganglionar en la que abundan los linfocitos T. Los linfocitos B y T acceden al ganglio linfático a través de las VEA. Los primeros migran a la corteza, mientras que estos últimos permanecen en la paracorteza.

La **médula** (v. fig. 12.6) contiene sinusoides medulares, trabéculas y **cordones medulares,** unas estructuras formadas por fibras reticulares, células reticulares y macrófagos, así como linfocitos B y células plasmáticas formadas en los folículos linfáticos secundarios.

BAZO

El **bazo** posee una **cápsula** de tejido conjuntivo colagenoso irregular denso recubierta por el peritoneo, un epitelio escamoso simple. Constituye el órgano linfático de mayor tamaño; presenta una superficie convexa y otra cóncava, el **hilio,** a partir del cual la cápsula emite **trabéculas** de tejido conjuntivo que transportan a los vasos sanguíneos y nervios hacia el parénquima de este órgano. La estructura física del bazo se sustenta en una red tridimensional de **fibras de colágeno de tipo III** con **células reticulares** asociadas que aparece adosada a la cápsula y las trabéculas. A diferencia de los ganglios linfáticos, el bazo no consta de una corteza, una paracorteza y una médula, sino que se divide en la **pulpa blanca,** la **zona marginal** y la **pulpa roja** (dotada de abundantes sinusoides tortuosos) que se entremezclan (fig. 12.7) para desempeñar las **funciones** de las que se ocupa este órgano:

- Filtrado de sangre y destrucción de eritrocitos senescentes
- Formación de linfocitos T y B e inicio de respuestas inmunitarias
- Hematopoyesis fet al y, en caso necesario, en adultos.

Irrigación del bazo

La arteria de gran calibre que irriga el bazo, la **arteria esplénica,** se ramifica varias veces antes de atravesar el **hilio** para recorrer el parénquima de este órgano (fig. 12.8; v. fig. 12.7).

- Los vasos viajan a través de las trabéculas en forma de **arterias trabeculares,** las cuales emiten un gran número de ramificaciones de calibre decreciente conforme disminuye el tamaño de aquellas.
- Las arterias abandonan la trabécula correspondiente al alcanzar un diámetro $\leq 200\,\mu m$; su túnica adventicia se despliega para rodearse de una vaina de linfocitos T, la **vaina linfática periarterial (VLPA).** La arteria que ocupa el centro de esta vaina recibe el nombre de **arteria central.**

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

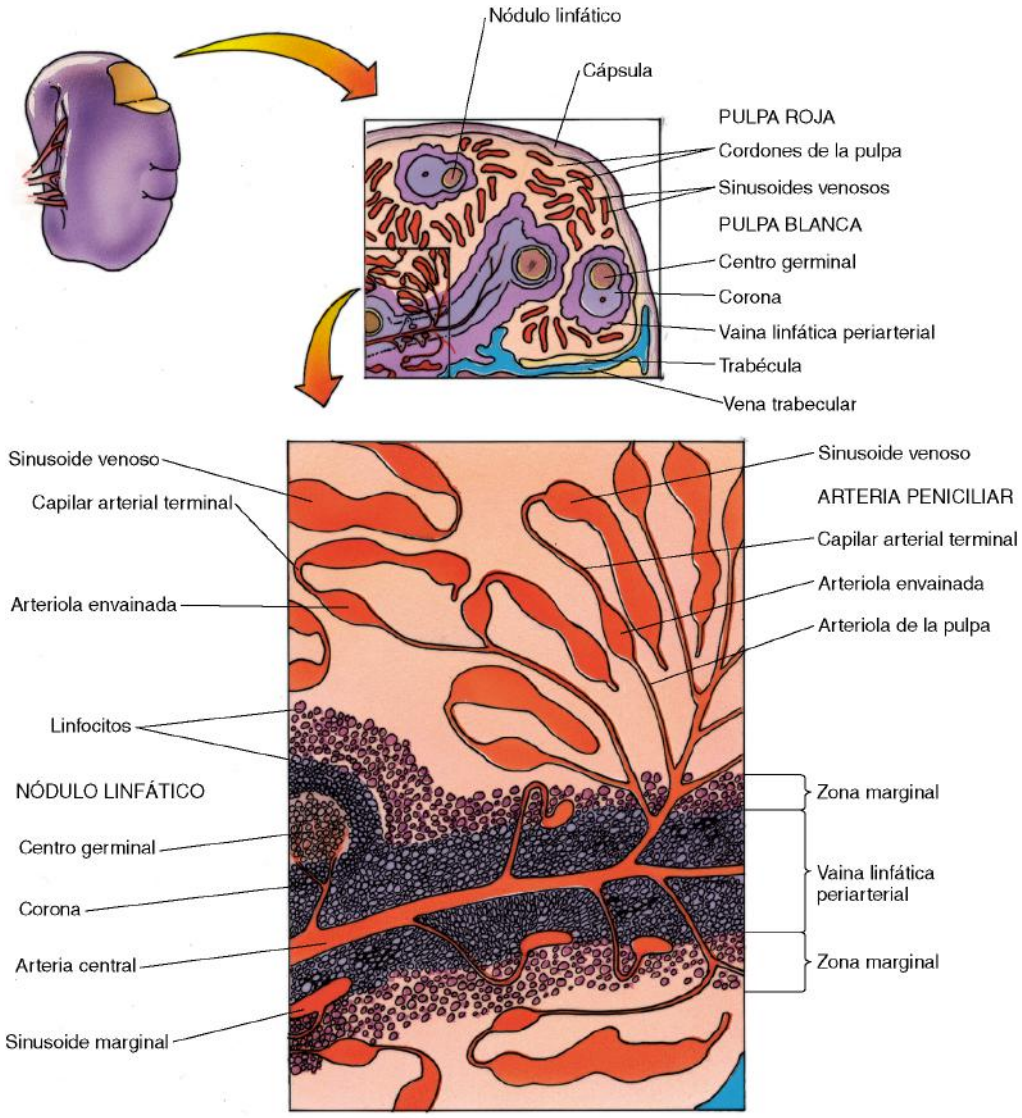


Figura 12.7 Diagrama del bazo. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 294.*)

- Conforme disminuye su calibre, la arteria central pierde su VLPA y origina una serie de arteriolas rectas cortas paralelas que ingresan en la pulpa roja, la arterias **peniciliares,** cada una de las cuales consta de tres secciones:
  - Arteriola de la pulpa
  - Arteriola envainada por una capa de macrófagos (vaina de Schweigger-Seidel)
  - Capilar arterial terminal, que desemboca directamente en un sinusoide (circulación cerrada), en el parénquima de la pulpa roja en las proximidades de un sinusoide (circulación abierta) o bien, como suponen muchos investigadores, en circulaciones abiertas y cerradas.
- Las **venas de la pulpa** (v. fig. 12.8) reciben sangre de los sinusoides y desembocan en venas de mayor calibre, asociadas a las arterias de tamaño correspondiente en las trabéculas, que conducen a las venas grandes del hilio, en las que se fusionan para formar la vena esplénica.

Pulpa blanca, zona marginal y pulpa roja

El bazo se compone de pulpa blanca, zona marginal y pulpa roja.

- La **pulpa blanca** corresponde a la vaina de **linfocitos T,** los **VLPA,** que rodea a la **arteria central.** A menudo, el VLPA alberga un **nódulo linfático,** formado por linfocitos B, de tal modo que

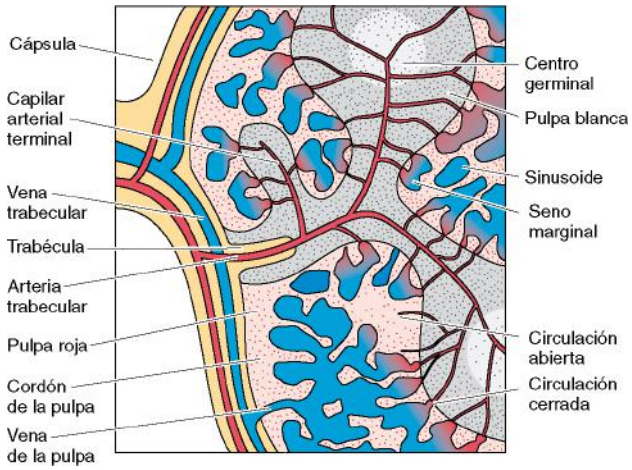


Figura 12.8 Diagrama de la circulación cerrada y abierta del bazo.

los linfocitos T se disponen alrededor de una acumulación esférica de linfocitos B. Los nódulos que se encuentran inmersos en una respuesta inmunitaria contienen, además, un **centro germinal.** En el bazo, al igual que en los ganglios linfáticos, los linfocitos B y T aparecen en localizaciones específicas (v. figs. 12.7 y 12.8).

- La **zona marginal,** una región con un grosor cercano a 1/10 mm, representa el área de separación de ambas pulpas (v. fig. 12.7). Aparecen **células dendríticas interdigitantes (CPA), macrófagos, células plasmáticas,** y **linfocitos T** y **B**. En esta zona son abundantes unos sinusoides pequeños, los **sinusoides marginales.** Los capilares procedentes de la arteria central recorren durante una distancia corta la pulpa roja, salen de ella y desembocan en los senos marginales.
- La **pulpa roja** (v. figs. 12.7 y 12.8) consta de espacios vasculares, los **sinusoides,** que aparecen rodeados del estroma de la pulpa roja, los **cordones esplénicos,** integrados por una red de fibras reticulares rodeadas de una capa **células reticulares estrelladas** que evitan el contacto de las fibras de colágeno con la sangre extravasada en sus intersticios y el inicio de la cascada de **coagulación.** Las células endoteliales de los sinusoides son especiales, ya que muestran una morfología fusiforme y sus ejes longitudinales se disponen en paralelo al eje mayor de los sinusoides. El endotelio es relativamente permeable por la presencia de espacios amplios entre células adyacentes, que utilizan las células sanguíneas para pasar con facilidad de la luz hacia los cordones esplénicos. Las escasas **fibras reticulares** filiformes, envueltas por un material similar a una **lámina basal** discontinua, rodean el revestimiento endotelial de los sinusoides.

Las funciones del bazo presentan una estrecha relación con la anatomía de la red vascular encargada de su **irrigación.**

- La primera región de contacto de la sangre con el parénquima esplénico corresponde a los **sinusoides marginales,** en los que las **CPA** tratan de detectar antígenos y los **macrófagos** atacan a los microorganismos presentes en el torrente circulatorio. Los **linfocitos T** y **B** migran hacia la **VLPA** y los **nódulos linfáticos** desde los vasos sanguíneos.
- En la **zona marginal** tiene lugar la presentación del complejo MHC-epítopo a los linfocitos T por parte de las **células dendríticas interdigitantes.** El reconocimiento de **antígenos dependientes del timo** por los **linfocitos B** pone en marcha la respuesta inmunitaria; estas células se diferencian en células plasmáticas, la mayoría de las cuales se desplaza hasta la médula ósea y fabrica anticuerpos.
- El material que no es destruido en la zona marginal, como plaquetas y eritrocitos senescentes, pasa a los sinusoides de la **pulpa roja,** en la que será eliminado por los **macrófagos.** Los eritrocitos senescentes pierden los residuos de ácido siálico y portan residuos de galactosa en sus membranas plasmáticas, lo que induce su reconocimiento.

TEJIDO LINFÁTICO ASOCIADO A LA MUCOSA

Las mucosas de los aparatos respiratorio, gastrointestinal y urinario contienen agregados no encapsulados de nódulos linfáticos e infiltraciones linfocíticas llamados **MALT,** como el **tejido linfático asociado al intestino (GALT)**, el **tejido linfático asociado a los bronquios (BALT)** y las **amígdalas.**

- Los **folículos linfáticos** presentes en la mucosa del **tubo digestivo,** que reciben en nombre de **GALT**, están formados por linfocitos B que se asocian a

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

linfocitos T periféricos. El GALT más conocido son las **placas de Peyer,** localizadas en la mucosa del íleon (fig. 12.9A). Las arteriolas que irrigan estas placas desembocan en venas, algunas de las cuales son **VEA** que permiten la salida de linfocitos y macrófagos desde su luz (fig. 2.9B-D). Las **células M (células de micropliegues),** asociadas a las placas de Peyer, engullen antígenos presentes en la luz intestinal y los transfieren a las CPA de dichas placas para su procesamiento.

- El **BALT** presenta una morfología y una función similares a las del GALT, si bien los folículos se hallan en la mucosa del árbol respiratorio.

Amígdalas

Las amígdalas, unos agregados de **nódulos linfáticos** dotados de cápsulas incompletas (amígdalas palatinas, faríngeas, linguales y un gran número de amígalas de pequeño tamaño) se encuentran en la entrada de la **faringe bucal,** a la que confieren protección frente a antígenos inhalados. Los linfocitos se activan como consecuencia de la exposición antigénica y proliferan, lo que conduce a la hipertrofia de la amígdala afectada.

- Las **amígdalas palatinas** bilaterales, localizadas entre los pliegues palatogloso y palatofaríngeo, se recubren de un epitelio escamoso estratificado y presentan alrededor de una docena de **criptas** profundas que pueden albergar alimentos y otros residuos, así como microorganismos y células epiteliales descamadas. En el parénquima de estas amígdalas abundan los **nódulos linfáticos,** algunos de los cuales contienen centros germinales. La cara interna de las amígdalas posee una **cápsula** fibrosa densa.
- La **amígdala faríngea** unilateral se encuentra en la faringe nasal; presenta una estructura semejante a las amígdalas palatinas, aunque se rodea de un epitelio respiratorio y posee repliegues superficiales, llamados **plegamientos,** en lugar de criptas y una **cápsula** más delgada. La amígdala faríngea inflamada recibe el nombre de **adenoide.**
- Las **amígdalas linguales,** presentes en la superficie dorsal del tercio posterior de la **lengua,** se recubren de un **epitelio escamoso estratificado** que tapiza las abundantes **criptas,** en cuya base desembocan las **glándulas salivales menores mucosas posteriores.** La superficie profunda de estas amígdalas presenta una fina cápsula. El parénquima de las amígdalas linguales está formado por **nódulos linfáticos,** muchos de los cuales poseen **centros germinales.**

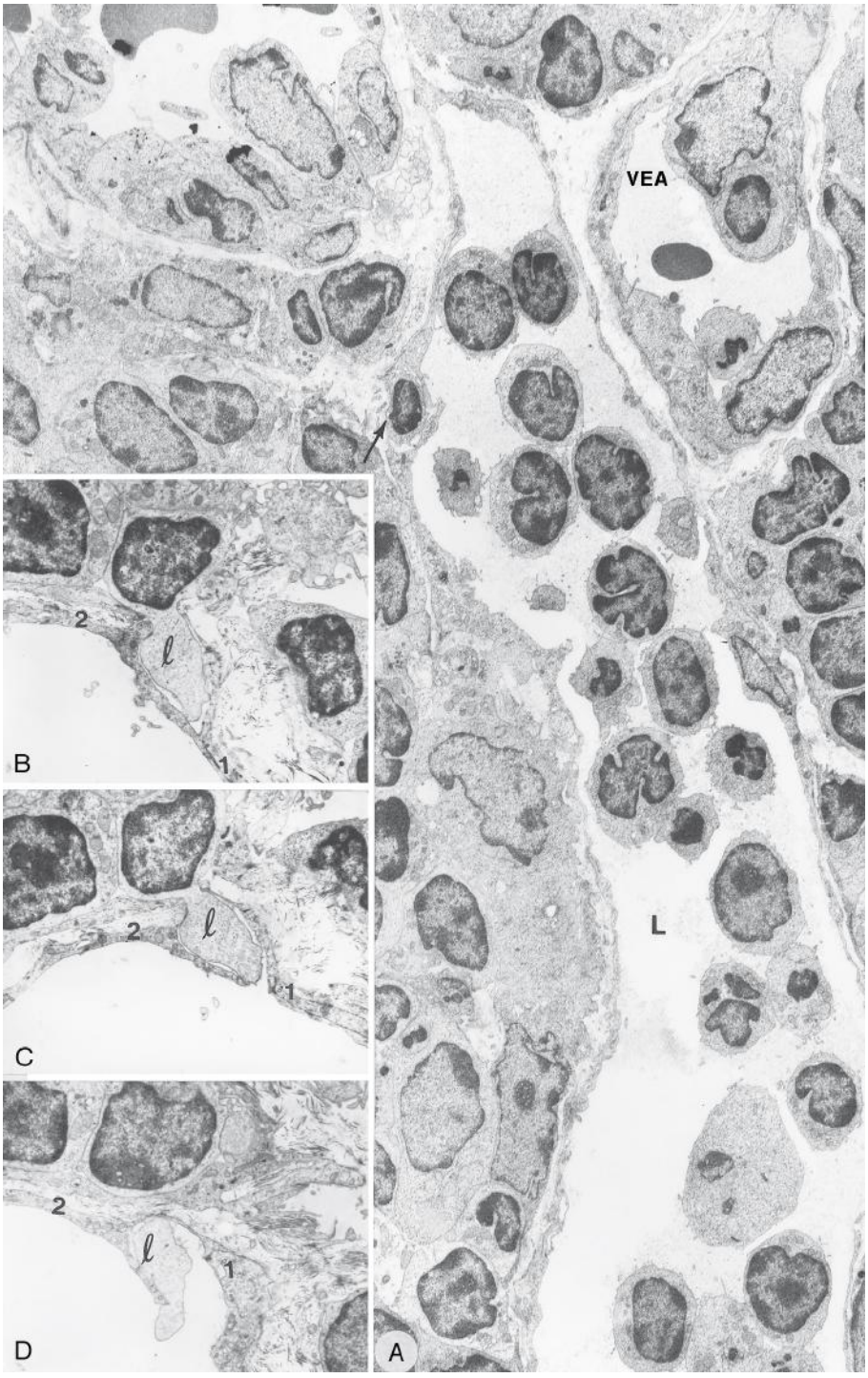


Figura 12.9 Microfotografías de transmisión electrónica. **A.** Vaso ALPA (L) del área interfolicular en la que abundan los linfocitos; se observa un canal intraendotelial que contiene linfocitos *(flecha)* en la pared endotelial (3.000×). **B-D.** Cortes ultrafinos en los que se muestran las distintas etapas que atraviesa un canal endotelial formado por una (1) y dos (2) células endoteliales (9.000×). *l*, linfocito. (Tomado de *Azzali G, Arcari MA: Ultrastructural and three-dimensional aspects of the lymphatic vessels of the absorbing peripheral lymphatic apparatus in Peyer's patches of the rabbit. Anat Rec 258:76, 2000.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

13 SISTEMA ENDOCRINO

El sistema nervioso autónomo y el **sistema endocrino** se ocupan del mantenimiento de la homeostasis y el control del metabolismo de ciertos órganos y sistemas orgánicos. El primero actúa con rapidez mediante la liberación de moléculas neurotransmisoras en el medio que circunda al sistema orgánico de interés, mientras que el segundo lo hace de manera más lenta y a distancia a través de la secreción de **hormonas,** unas moléculas mensajeras que utilizan el torrente circulatorio para alcanzar el órgano diana. Sin embargo, estos dos sistemas separados funcionan juntos para dirigir las actividades metabólicas del cuerpo. El sistema endocrino se compone de:

TÉRMINOS CLAVE

- **Hormonas**
- **Hipófisis**
- **Vía hipotalamohipofisaria**
- **Glándula tiroides**
- **Glándulas paratiroides**
- **Corteza suprarrenal**
- **Médula suprarrenal**
- **Glándula pineal**

- **Glándulas** dotadas de una red vascular profusa: la glándula hipófisis, la glándula tiroides, la glándula paratiroides, las glándulas suprarrenales y el cuerpo pineal.
- Agregados de células endocrinas, como los **islotes de Langerhans** en el páncreas.
- Células endocrinas solitarias dispersas en el revestimiento epitelial del tubo digestivo y el aparato respiratorio **(células del sistema neuroendocrino difuso).**

Hormonas

Las **hormonas** se dividen en tres grupos en función de su naturaleza química:

- **Proteínas y polipéptidos,** como insulina y hormona luteinizante (LH), son moléculas hidrófilas que se unen a receptores de la superficie extracelular de la membrana plasmática.
- **Derivados de aminoácidos,** como tiroxina y noradrenalina, son compuestos hidrófobos que se unen a receptores extracelulares del plasmalema.
- **Derivados de esteroides y ácidos grasos,** como estrógenos y andrógenos, son moléculas hidrófobas que se unen a receptores citosólicos.

La unión de una hormona a su receptor (ya sea a **receptores de la superficie extracelular** o a **receptores intracelulares**) pone en marcha una cadena de **transducción de señales** que representa la reacción celular frente a la hormona. La transducción de señales iniciada por la unión a un receptor de la superficie extracelular origina la activación de:

- Una proteína cinasa, la cual activa a ciertas proteínas reguladoras, como la ciclasa de adenilato, que sintetizan un **segundo mensajero,** el **monofosfato cíclico de adenosina**. Otros sistemas utilizan mensajeros diferentes, como el monofosfato cíclico de guanina, derivados de fosfatidilinositol, iones de calcio e iones de sodio.
- **Proteínas G,** que activan un sistema de segundos mensajeros.
- Receptores con actividad catalítica, los cuales activan diversas proteína cinasas para poner en marcha una cascada de fosforilación.

La transducción de señales desencadenada por la unión a un receptor intracelular comienza a raíz de la entrada del **complejo hormona-receptor** en el núcleo, en el que se une a una región del ADN próxima a un promotor para inducir la transcripción de ARN mensajero (ARNm) que se traducirá, en última instancia, en la proteína deseada.

Cuando la cantidad de hormona liberada es insuficiente para poner en marcha la transducción de señales, la célula diana utiliza un mecanismo de **retroalimentación positiva** con el fin de garantizar la secreción de la cantidad necesaria de este producto. No obstante, la activación de una célula diana puede dar lugar a una **respuesta inhibitoria** además de la respuesta deseada, en la cual se sintetiza una molécula de señalización que induce un **mecanismo de retroalimentación** que desactiva a la glándula/célula endocrina para detener la liberación de la hormona.

Hipófisis

La **hipófisis**, una glándula que fabrica numerosas hormonas, se encuentra suspendida del hipotálamo y se localiza en la silla turca del esfenoides (fig. 13.1). Esta

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

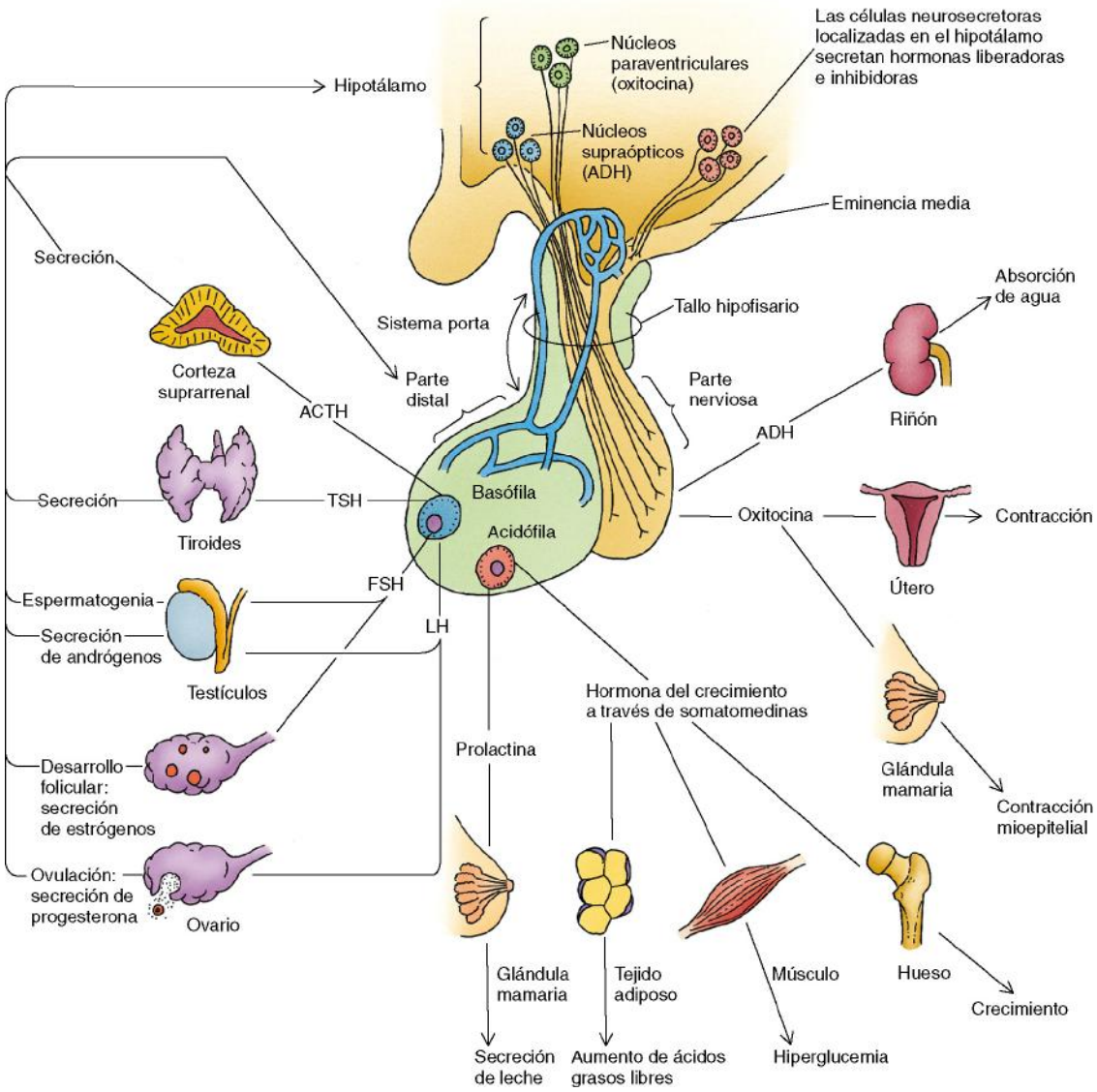


Figura 13.1 Hipófisis y órganos diana. ACTH, hormona adrenocorticotropa; ADH, hormona antidiurética; FSH, hormona foliculoestimulante; TSH, tirotropina. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 305.*)

glándula de pequeño tamaño, similar al de un guisante, proviene de dos fuentes diferentes:

- La **neurohipófisis** procede de la evaginación del diencéfalo.
- La **adenohipófisis** representa una evaginación de la cavidad bucal (bolsa de Rathke).

La hipófisis y su red vascular reciben fibras nerviosas y neurotransmisores de origen hipotalámico, respectivamente, que regulan la liberación de las hormonas producidas por esta glándula o almacenadas en ella. En la hipófisis se distinguen la **adenohipófisis (hipófisis anterior)** y la **neurohipófisis (hipófisis posterior),** cada una de las cuales se subdivide en otros compartimentos (tabla 13.1). Las células residuales de la bolsa

Tabla 13.1 COMPONENTES DE LA HIPÓFISIS

Adenohipófisis (hipófisis anterior)	Neurohipófisis (hipófisis posterior)
Parte distal (parte anterior)	Eminencia media
Parte intermedia	Infundíbulo
Parte tuberosa	Parte nerviosa

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de Rathke se insertan entre la adenohipófisis y la neurohipófisis en vesículas rellenas de material coloidal. El infundíbulo se rodea de una envoltura de células endocrinas que recibe el nombre de **parte tuberosa.** La irrigación de la hipófisis proviene de las **arterias superiores** e **inferiores de la hipófisis,** las cuales parten de la arteria carótida interna.

Las dos arterias superiores de la hipófisis irrigan el infundíbulo y la parte tuberosa; se ramifican para dar lugar al **plexo capilar primario** (formado por capilares fenestrados) de la **eminencia media.** Las arterias inferiores de la hipófisis irrigan fundamentalmente a la hipófisis posterior. La vena porta de la hipófisis drena el lecho capilar primario y desemboca en el **lecho capilar secundario** (que también contiene capilares fenestrados), el cual irriga la adenohipófisis.

Los axones de las neuronas que inervan el hipotálamo terminan en el área del lecho capilar primario, en el que liberan abundantes **hormonas neurosecretoras hipotalámicas** (**hormonas liberadoras** o **inhibidoras**), que alcanzan dicho lecho. Las venas porta de la hipófisis transportan las hormonas neurosecretoras al lecho capilar secundario. El hipotálamo regula la actividad de la adenohipófisis a través de la liberación de ciertas hormonas (factores) que se enumeran en la tabla 13.2.

ADENOHIPÓFISIS (HIPÓFISIS ANTERIOR)

La adenohipófisis, la cual se desarrolla a partir de la bolsa de Rathke, posee tres regiones: la parte distal, la parte intermedia y la parte tuberosa (fig. 13.2).

- La cápsula de la **parte distal** emite fibras reticulares hacia la sustancia de los cordones que sustentan a las células parenquimatosas y los capilares sinusoides del lecho capilar secundario. Estas células parenquimatosas son de dos tipos: 1) células cuyos gránulos secretores captan colorantes histológicos, llamadas **cromófilas,** y 2) células cuyos gránulos secretores no adquieren estos colorantes, y reciben el nombre de **cromófobas.** Los gránulos de algunas cromófilas presentan una mayor afinidad por colorantes ácidos **(acidófilas),** mientras que los de otras lo hacen por los básicos **(basófilas).**
  - Las células **acidófilas,** más abundantes, se dividen en: **somatotropas**, que sintetizan **somatotropina,** la hormona del crecimiento, y **mamotropas,** que secretan **prolactina**, la hormona que favorece el desarrollo de las glándulas mamarias en la mujer gestante y la lactancia para alimentar al neonato.
  - Las células **basófilas** se encuentran en la periferia de la parte distal. Se distinguen tres subtipos: 1) **corticotropas,** que sintetizan **hormona adrenocorticotropa (ACTH)** y **hormona lipotropa;** 2) **tirotropas,** que fabrican **tirotropina,** y 3) **gonadotropas,** que secretan **hormona foliculoestimulante (FSH)** y **hormona luteinizante (LH)**.
  - Las células **cromófobas** poseen un citoplasma escaso, un pequeño número de gránulos secretores y no captan colorantes histológicos. Se cree que podrían representar células cromófilas que han secretado sus gránulos secretores, aunque también se ha propuesto que podría tratarse de células madre. Las células más destacadas de la parte distal son las **células foliculoestrelladas,** de función desconocida.
- La **parte intermedia (zona intermedia),** localizada entre la parte anterior y la parte nerviosa, contiene quistes rellenos de material coloidal derivados de la bolsa de Rathke y agregados de basófilos que sintetizan **proopiomelanocortina**. La escisión de esta prohormona a lugar a las **hormonas estimuladoras de melanocitos α** (α-MSH), **endorfina β**, **corticotropina** y **lipotropina.** A diferencia de los animales inferiores, la α-MSH induce la liberación de prolactina en el ser humano y recibe el nombre de **factor liberador de prolactina.**
- La **parte tuberosa** envuelve parcialmente el tallo hipofisario. No parece sintetizar ninguna hormona, si bien algunas de sus células contienen FSH y LH.

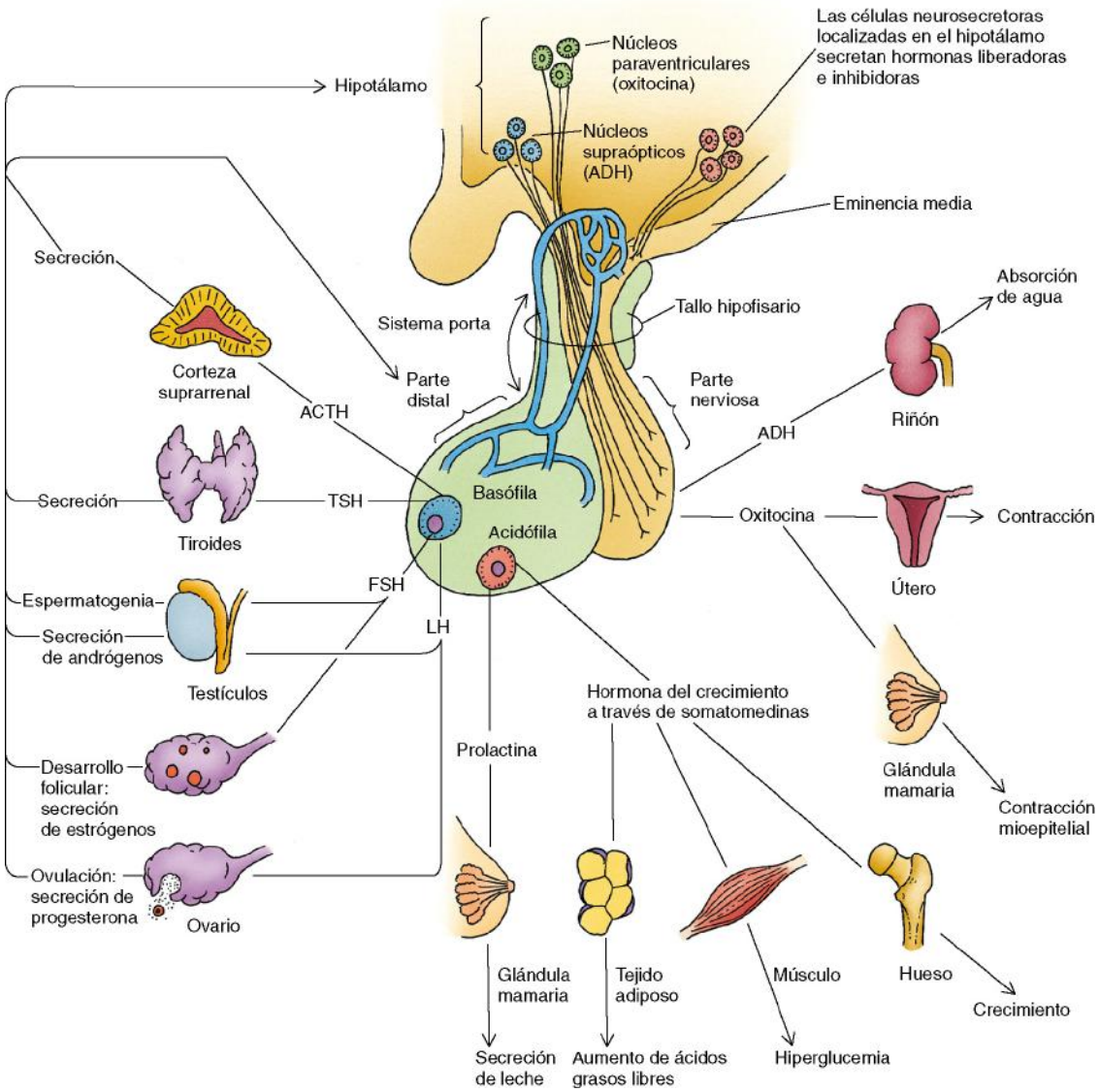


Figura 13.2 Hipófisis y órganos diana. ACTH, hormona adrenocorticotropa; ADH, hormona antidiurética; FSH, hormona foliculoestimulante; TSH, tirotropina. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 305.*)

Tabla 13.2 HORMONAS LIBERADORAS DEL HIPOTÁLAMO Y SUS FUNCIONES

Hormona liberadora	Función
Tiroliberina	Liberación de tirotropina
Corticoliberina	Liberación de adrenocorticotropina
Somatoliberina	Liberación de somatotropina (hormona del crecimiento)
Luliberina	Liberación de LH y FSH
Hormona liberadora de prolactina	Liberación de prolactina
Hormona inhibidora de prolactina	Inhibe la secreción de prolactina

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

NEUROHIPÓFISIS

La **neurohipófisis** (o hipófisis posterior) se desarrolla a partir del hipotálamo y se divide en tres regiones (figs. 13.3 y 13.4): **eminencia media, infundíbulo** y **parte nerviosa.** Se considera que la neurohipófisis constituye una prolongación del hipotálamo. La **vía hipotalamohipofisaria** está formada por los axones no mielinizados de células neurosecretoras localizadas en los dos núcleos hipotalámicos:

- Supraóptico
- Paraventricular

Las células neurosecretoras de estos núcleos sintetizan hormona antidiurética **(ADH, vasopresina)** y **oxitocina,** así como la proteína transportadora **neurofisina,** a la que se asocian las hormonas (fig. 13.5).

Parte nerviosa

La vía hipotalamohipofisaria concluye en la **parte nerviosa;** los **pituicitos,** unas células similares a las de la glía típicas de esta región hipofisaria, sostienen sus axones. Las hormonas **ADH** y **oxitocina** se almacenan en estado activo en unas distensiones axonales conocidas como **cuerpos de Herring;** se liberan, bajo demanda, en la proximidad del lecho capilar fenestrado creado por las dos arterias inferiores de la hipófisis (tabla 13.3; v. tabla 13.2).

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Los **adenomas hipofisarios** son unos tumores frecuentes de la adenohipófisis. La hipófisis se encuentra en la fosa hipofisaria del esfenoides, por lo que su crecimiento e hipertrofia inciden en la síntesis hormonal en la parte distal. En ausencia de tratamiento, estos tumores llegan a erosionar el hueso y otros tejidos neurales.

La **diabetes insípida** podría presentar una relación con alteraciones en el hipotálamo, la parte nerviosa, o ambas, que reduzcan la producción de ADH, lo que ocasionaría una disfunción renal debida a la imposibilidad de concentrar la orina. Los sujetos afectados pueden ingerir cantidades enormes de líquidos y secretar hasta 20 l de orina al día (poliuria).

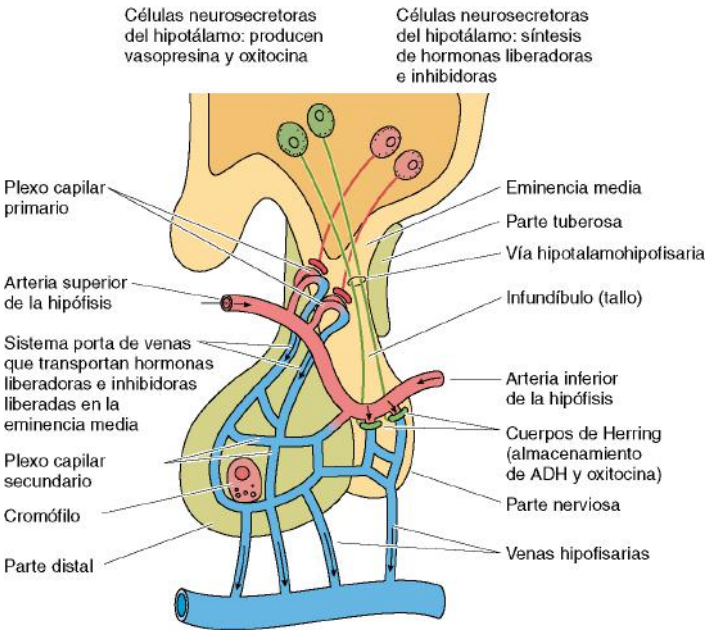

Células neurosecretoras del hipotálamo: producen vasopresina y oxitocina
Células neurosecretoras del hipotálamo: síntesis de hormonas liberadoras e inhibidoras
Plexo capilar primario
Arteria superior de la hipófisis
Sistema porta de venas que transportan hormonas liberadoras e inhibidoras liberadas en la eminencia media
Plexo capilar secundario
Cromófilo
Parte distal
Eminencia media
Parte tuberosa
Vía hipotalamohipofisaria
Infundíbulo (tallo)
Arteria inferior de la hipófisis
Cuerpos de Herring (almacenamiento de ADH y oxitocina)
Parte nerviosa
Venas hipofisarias

Figura 13.3 Hipófisis y su irrigación. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 306.*)

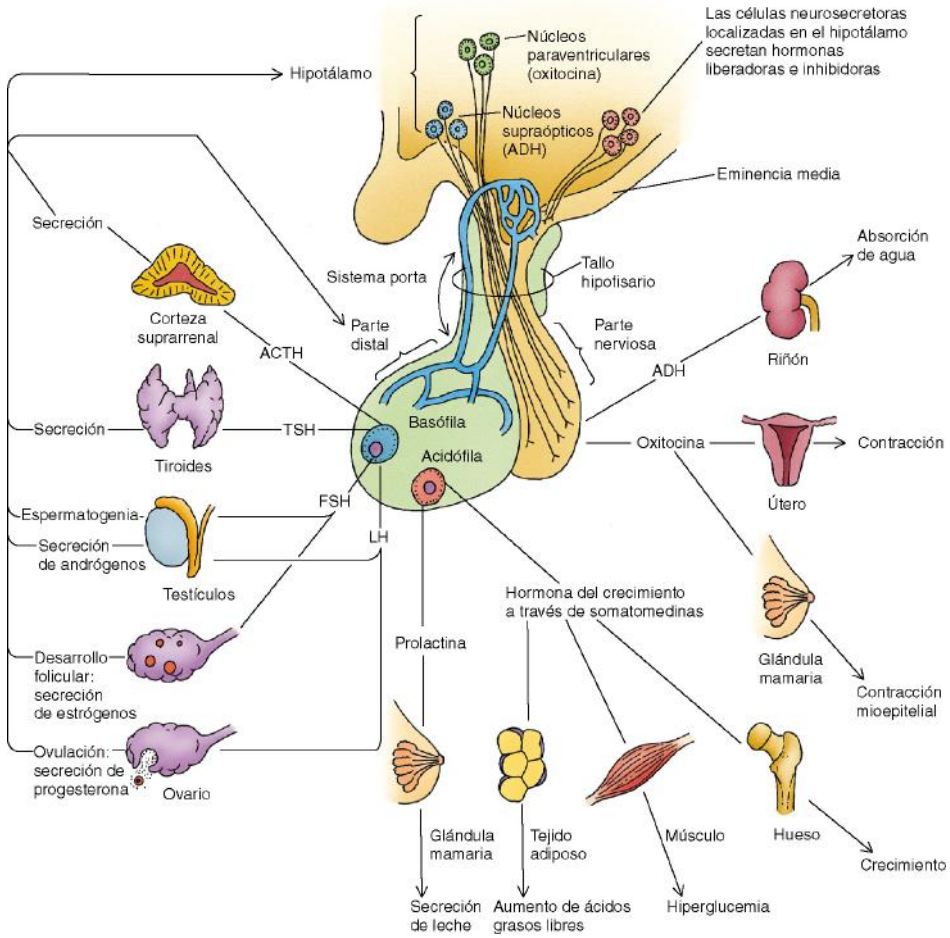


Figura 13.4 Hipófisis y órganos diana. ACTH, hormona adrenocorticotropa; ADH, hormona antidiurética; FSH, hormona foliculoestimulante; TSH, tirotropina. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 305.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 13.3 EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LAS HORMONAS HIPOFISARIAS

Hormona	Liberación/inhibición	Función
Parte distal		
Somatotropina (hormona del crecimiento)	*Liberación:* SRH/*inhibición:* somatostatina	Efecto generalizado de aumento de tasas metabólicas en la mayoría de las células; estimulación de la secreción de somatomedinas (factores de crecimiento insulinoides I y II) por hepatocitos, que inducen la proliferación del cartílago y favorecen el crecimiento de los huesos largos
Prolactina	*Liberación:* PRH/*inhibición:* PIF	Favorece el desarrollo de glándulas mamarias durante el embarazo; estimula producción de leche tras el parto (la succión estimula la secreción de prolactina)
Hormona adrenocorticotropa (ACTH, corticotropina)	*Liberación:* CRH	Estimula la síntesis y la liberación de hormona (cortisol y corticosterona) por corteza suprarrenal
FSH	*Liberación:* LHRH/*inhibición:* inhibina (en el hombre)	Estimula el desarrollo de folículos ováricos secundarios y la secreción de estrógenos; estimula la síntesis de proteína de unión a andrógenos por células de Sertoli de túbulos seminíferos
LH	*Liberación:* LHRH	Colabora con la FSH en inducción de la ovulación, formación del cuerpo lúteo y secreción de progesterona y estrógenos; interviene en la retroalimentación negativa para inhibir la secreción de LHRH por el hipotálamo en la mujer
Hormona estimuladora de células intersticiales (ICSH) en el hombre		Estimula las células de Leydig para que secreten y liberen testosterona, lo que constituye un circuito de retroalimentación negativa para inhibir la secreción de LHRH por el hipotálamo en hombres
TSH (tirotropina)	*Liberación:* TRH/*inhibición:* suprime retroalimentación negativa a través del SNC	Estimula la síntesis y la liberación de hormona tiroidea, la cual incrementa la tasa metabólica
Parte nerviosa		
Oxitocina		Estimula la contracción del músculo liso uterino durante el orgasmo; estimula la contracción del músculo liso uterino durante el parto (la estimulación del cuello uterino envía una señal al hipotálamo para secretar cantidades mayores de oxitocina); la succión remite una señal al hipotálamo, que incrementa la síntesis de oxitocina, lo que provoca la contracción de las células mioepiteliales de las glándulas mamarias y, por tanto, la salida de la leche
Vasopresina (hormona antidiurética [ADH])		Conserva el contenido hídrico al potenciar la resorción renal de agua; podría estar controlada por la presión osmótica; provoca la contracción del músculo liso de las arterias, lo que incrementa la presión arterial; puede restablecer la presión arterial normal tras una hemorragia intensa

PIF, factor inhibidor de la liberación de prolactina; SNC, sistema nervioso central.
Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 307.*

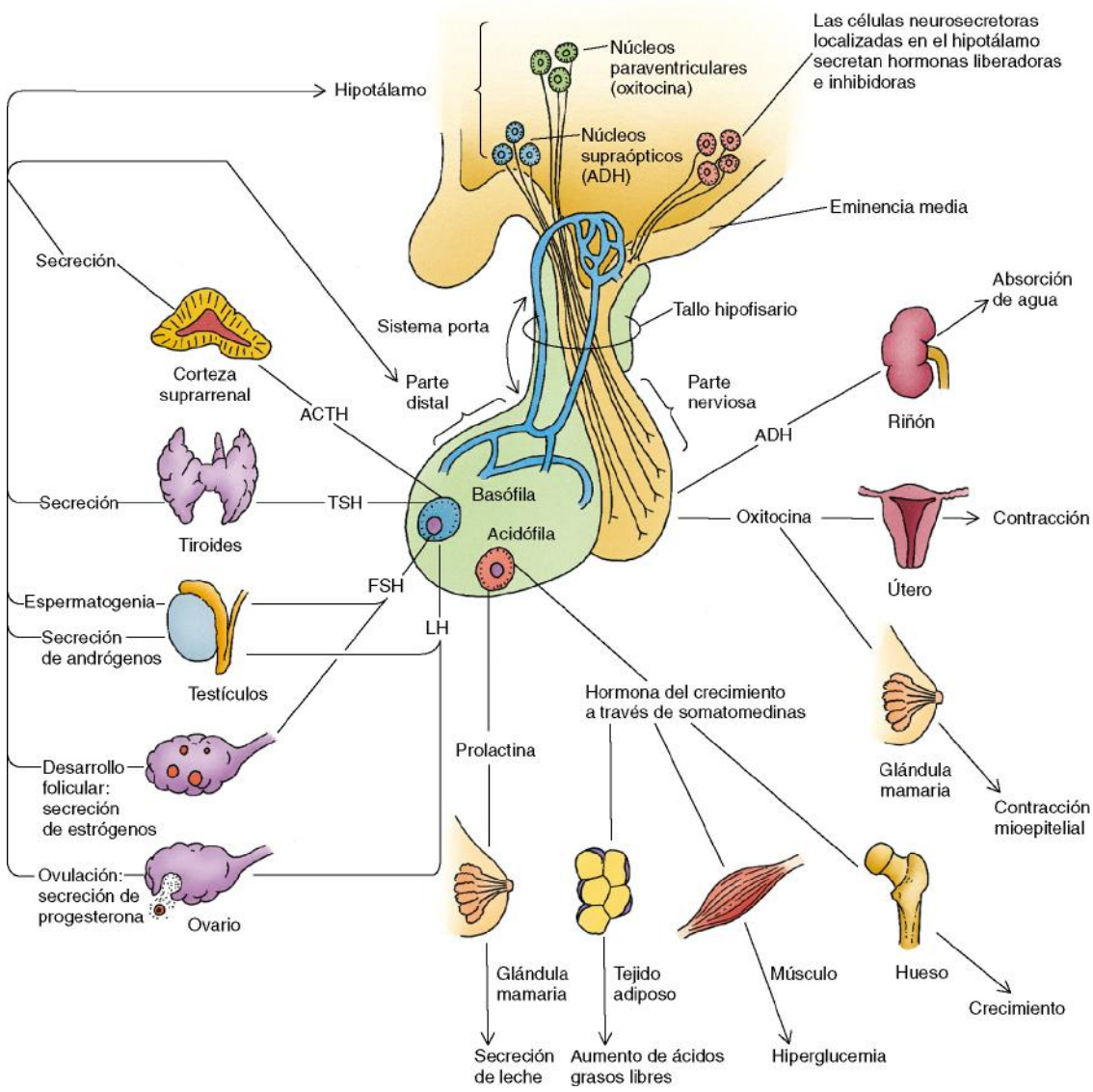


Figura 13.5 Hipófisis y órganos diana. ACTH, hormona adrenocorticotropa; ADH, hormona antidiurética; FSH, hormona foliculoestimulante; TSH, tirotropina. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 305.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El término **bocio no tóxico** se refiere a una hipertrofia de la glándula tiroides que carece de relación con una producción excesiva de hormona tiroidea o un tumor maligno. La hipertrofia de esta glándula puede obedecer a diversas causas. La carencia de yodo en la dieta origina bocio, si bien se trata de una etiología infrecuente debido a la presencia de este mineral en los alimentos. Una causa más común de bocio es el aumento de la tirotropina (TSH) debido a la síntesis hormonal deficiente en la glándula tiroides. En estos pacientes, la TSH estimula la hipertrofia de la glándula a lo largo de varios años. La mayor parte de las alteraciones de tamaño pequeño a moderado son susceptibles de tratamiento con la hormona tiroidea en comprimidos. Este tratamiento provoca una disminución de la producción hipofisaria de TSH, lo que suele traducirse en la estabilización del tamaño de esta glándula. A menudo, el tratamiento no logra reducir el tamaño de la alteración, aunque impide su hipertrofia. Los sujetos que no responden a este tratamiento habrán de someterse a una resección quirúrgica.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Glándula tiroides

La **glándula tiroides** es una glándula bilobulada que se localiza en el cuello en posición anteroinferior respecto a la laringe (fig. 13.6). Los lóbulos derecho e izquierdo se unen en la línea media a través del istmo. En ocasiones aparece un lóbulo piramidal, que representa un remanente embrionario del conducto tirogloso, a partir del cual se forma la glándula en la región posterior de la lengua del embrión. La glándula tiroides se rodea de una delgada **cápsula;** en su porción posterior se halla la **glándula paratiroides.** La cápsula se extiende para formar tabiques en el parénquima glandular que la subdividen en lóbulos y conducen los vasos sanguíneos, los nervios y los vasos linfáticos; el parénquima de la glándula se organiza en **folículos** cistiformes (diámetro ≤ 1 mm) cuya luz contiene material coloidal rodeado de células foliculares cúbicas simples y algunas **células parafoliculares.**

Cada folículo posee una envoltura de lámina basal fabricada por las **células foliculares** (fig. 13.7).

- La unión de **TSH,** sintetizada por la adenohipófisis, a receptores de TSH localizados en las membranas basales y la presencia de **yodo,** que pasa a la célula a través de bombas de yodo situadas en la membrana basal de las células foliculares, inducen la síntesis de las hormonas **tetrayodotironina (tiroxina T_4)** y **triyodotironina (T_3)** por parte de estas células.
  - La **oxidación** del **yodo** en la zona de contacto de las células foliculares y el material coloidal por acción de la enzima **peroxidasa tiroidea** precede a la yodación de las hormonas.
  - Los residuos de tirosina ligados a la glucoproteína secretora **tiroglobulina** se yodan por adición de uno o dos yodos oxidados, lo que da lugar a **tirosina monoyodada (MIT)** o **tirosina diyodada (DIT)**.
  - La combinación de una molécula MIT y una molécula DIT o bien dos moléculas DIT origina las hormonas activas T_3 y T_4.
  - Una vez formadas, T_3 y T_4 se asocian a la glucoproteína secretora tiroglobulina y se incorporan al material coloidal para su almacenamiento.
- La exposición a TSH estimula la liberación de T_3 y T_4, que ocupan los receptores para TSH en la membrana basal de las células foliculares. Estas células:
  - Emiten **filopodios** que se extienden hacia el material coloidal para capturar una pequeña cantidad de estas hormonas en vesículas endocíticas.
  - Poseen vesículas endocíticas rellenas de material coloidal que vacían su contenido al compartimento endosómico en el que se separan los componentes MIT, DIT, T_3 y T_4 de la tiroglobulina para pasar al citoplasma.
  - Secretan T_3, aunque su producto principal es T_4, que se liberan mediante exocitosis a los lecho capilares del estroma muy vascularizado del tejido conjuntivo de la glándula tiroides.
  - Estas hormonas se unen a **proteínas plasmáticas** en el torrente circulatorio, que las conducen hasta las células diana diseminadas por el organismo.
- La hormona T_3 presenta una afinidad menor por las proteínas plasmáticas que T_4 y una probabilidad más alta de ser captada por endocitosis por la célula diana que T_4.
  - En el citoplasma, T_3 forma complejos con mayor facilidad que T_4 con la **proteína del receptor nuclear de hormonas tiroideas;** ambos complejos pasan al núcleo para poner en marcha la transcripción (tabla 13.4); la actividad fisiológica de T_3 es más intensa que la de T_4.
  - T_3 y T_4 potencian las tasas metabólicas de las células diana, incrementan la tasa de crecimiento en los sujetos jóvenes, favorecen la agudeza mental, estimulan el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos, e incrementan la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la acción muscular.
  - T_3 y T_4 reducen la síntesis de ácidos grasos, colesterol y triglicéridos, y facilitan el adelgazamiento.

Las **células parafoliculares (células C, células claras)** presentan una coloración pálida al ser teñidas y se localizan en la periferia de los folículos, aunque comparten su lámina basal. Estas células fabrican la hormona peptídico **calcitonina,** que se secreta directamente a los lechos capilares del estroma conjuntivo de la glándula, se une a receptores de calcitonina presentes en los osteoclastos e inhibe la resorción ósea por estas células (v. tabla 13.4). Las concentraciones plasmáticas de calcio mayores de los valores normales inducen la liberación de calcitonina por las células parafoliculares.

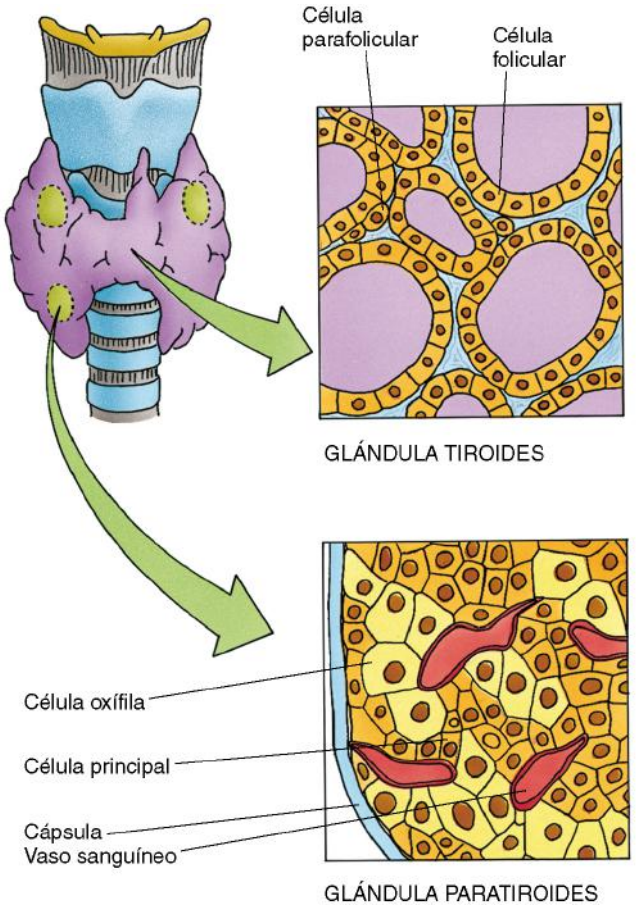


Figura 13.6 Glándulas tiroides y paratiroides. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 313.*)

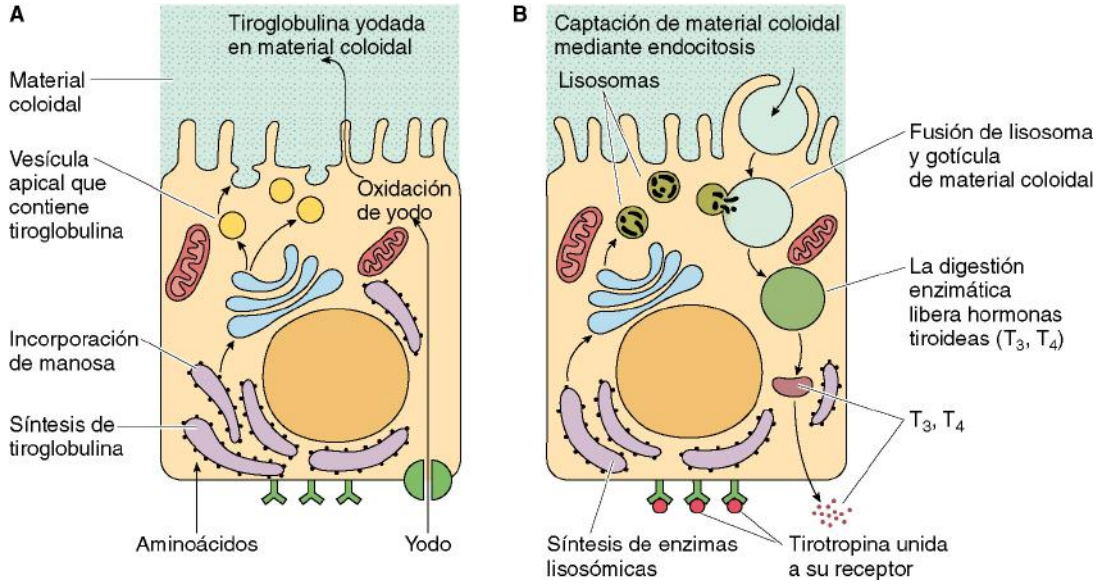


Figura 13.7 Síntesis y yodación de la tiroglobulina **(A)** y liberación de la hormona tiroidea **(B).** (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 315.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Glándulas paratiroides

Las **glándulas paratiroides** (fig. 13.8) son cuatro glándulas de pequeño tamaño ($5 \times 4 \times 2$ mm) que se localizan en los polos posterosuperior y posteroinferior de la glándula tiroides. Cada una de las glándulas paratiroides se recubre de una **cápsula** de tejido conjuntivo que puede incluir adipocitos en el adulto. Los **tabiques** de tejido conjuntivo que atraviesan el parénquima glandular conducen a sus nervios, vasos sanguíneos y vasos linfáticos, además de sustentar los cordones de células parenquimatosas y la profusa red capilar. Las glándulas paratiroides sintetizan la **hormona paratiroidea (PTH),** la cual (v. tabla 13.4):

- Incrementa las concentraciones séricas de calcio y, de manera concertada con la **calcitonina** fabricada por las células parafoliculares de la glándula tiroides, mantiene una concentración óptima de este ión en el torrente circulatorio y el líquido intersticial.
- Se une a los receptores de PTH en los osteoblastos para inducir la liberación del **factor estimulador de osteoclastos,** el cual da lugar a una expansión de la población de estas células y un aumento de su actividad.
- Favorece la conservación de calcio y la producción de **vitamina D,** el cual favorece la absorción de este ión en el tubo digestivo, por parte del riñón

El parénquima de la glándula paratiroides engloba dos poblaciones celulares, las células principales y las células oxífilas.

- **Células principales,** son unas pequeñas células eosinófilas redondeadas que forman agregados celulares en el parénquima bien irrigado de las glándulas paratiroides y sintetizan la **hormona preproparatiroidea** en el retículo endoplásmico rugoso. Esta prohormona se procesa en este orgánulo para convertirse en **hormona proparatiroidea,** que pasa al aparato de Golgi en el que escindirá para dar lugar a la **PTH.** La hormona empaquetada se almacena en gránulos secretores, de los que se liberará posteriormente mediante exocitosis.
- Las **células oxífilas** son células más oscuras, grandes y abundantes que las anteriores. Se agrupan en agregados pequeños y se desconoce cuál sería su función, aunque se ha propuesto que representarían células principales inactivas.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El **hiperparatiroidismo primario,** un trastorno que afecta principalmente a la mujer, consiste en la producción excesiva de PTH. En este caso, el término *primario* indica que la sobreproducción se debe a una hiperplasia no neoplásica de una o más de las glándulas paratiroides. Las concentraciones plasmáticas excesivas de esta hormona se traducen en concentraciones muy altas de calcio y concentraciones bajas de fosfato en sangre y líquido intersticial, lo que origina una disminución de la densidad mineral; dolor y fracturas óseas; debilidad muscular; parestesia; fatiga; nefrolitiasis, náuseas, vómitos, confusión y depresión.

El **hipoparatiroidismo** se atribuye a una secreción deficiente de PTH. Suele deberse a la afectación de una o más de las glándulas paratiroides en el transcurso de una intervención quirúrgica de la glándula tiroides. Esta entidad se distingue por las concentraciones séricas bajas de calcio, la retención del calcio en huesos, y el aumento de la resorción renal de fosfato. Se manifiesta con espasmos musculares, parestesia, insensibilidad, hormigueo, tetania muscular en los músculos faciales y laríngeos, desarrollo de cataratas, confusión mental y pérdida de memoria. La supervivencia del paciente depende de la administración de dosis intravenosas de gluconato cálcico y vitamina D, así como de calcio por vía oral.

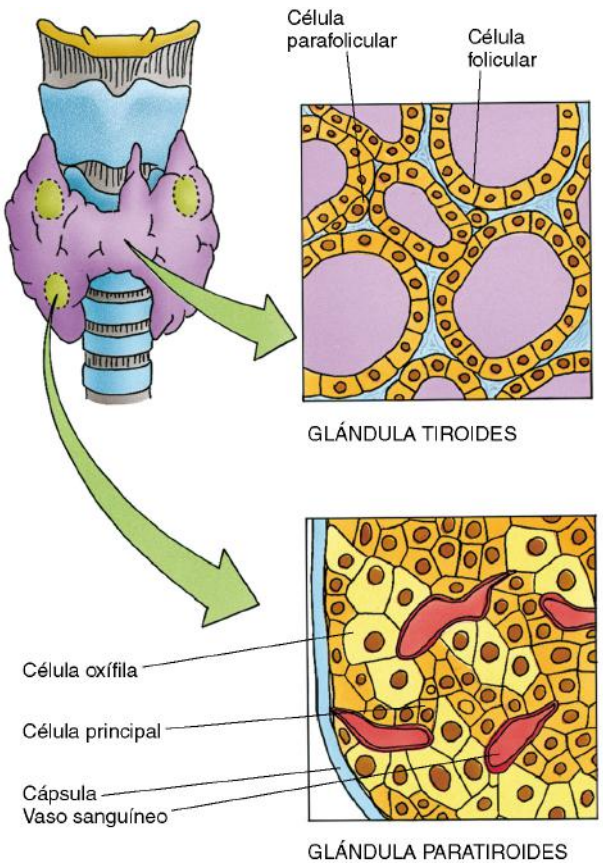


Figura 13.8 Glándulas tiroides y paratiroides. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 313.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **enfermedad de Graves** constituye la variante más frecuente de hipertiroidismo, la cual se debe a la destrucción de la glándula tiroides por el sistema inmunitario que provoca hiperproducción de la hormona tiroxina. En los casos más graves, se destruyen los tejidos posteriores al globo ocular, lo que ocasiona exoftalmia y lesiones cutáneas en pantorrillas y la cara superior del pie. Asimismo, puede asociarse a un aumento de la tasa metabólica que deriva en diversas complicaciones, como el incremento de la frecuencia cardíaca. Este trastorno es más prevalente en mujeres mayores de 20 años. El tratamiento no suprime las crisis, si bien puede suscitar una mejora de la sintomatología y reducir la síntesis de tiroxina.

El **bocio simple** es una hipertrofia de la glándula tiroides debida a la ingesta insuficiente de yodo. No se asocia ni a hiper-, ni a hipotiroidismo, por lo que es susceptible de tratamiento con complementos nutricionales de yodo.

El **hipotiroidismo,** o hipoactividad de la glándula tiroides, es un trastorno caracterizado por la síntesis insuficiente de hormonas por esta glándula. Afecta, más a menudo, a mujeres mayores de 50 años. En ausencia de tratamiento, esta enfermedad trastoca el equilibrio del organismo y puede originar numerosas alteraciones, como fatiga, obesidad, artralgia, cardiopatías, ralentización mental, alopecia e insuficiencia multisistémica. El tratamiento de elección, basado en la hormona tiroidea sintética, es eficaz.

El **mixedema** constituye una forma grave de hipotiroidismo que produce diversas alteraciones, como depresión, ralentización mental, debilidad, bradicardia y fatiga. Otras manifestaciones son el edema facial, la aparición de bolsas bajo los ojos, edema sin fóvea debido a la infiltración de la matriz extracelular por abundantes glucosaminoglucanos y proteoglucanos. Los pacientes aquejados de mixedema han de recibir asistencia sanitaria inmediata.

El **cretinismo** es una variante grave de hipotiroidismo que ocurre durante el desarrollo fetal hasta la infancia provocado por la ausencia congénita de la glándula tiroides. Los afectados presentan retraso mental y del crecimiento.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Glándulas suprarrenales

Las dos **glándulas suprarrenales** se localizan en el polo superior del riñón y se rodean de tejido adiposo bien desarrollado. Cada una de estas pequeñas glándulas pesa menos de 10 g y se recubre de una **cápsula** formada por tejido conjuntivo laxo cuyas proyecciones conducen los elementos neurales y la profusa red capilar hacia en el seno del parénquima glandular. Las glándulas se subdividen en una **corteza** externa y una **médula** interna poco profunda (fig. 13.9), cada una de las cuales proviene de un tejido embrionario diferente: la corteza procede del mesodermo, mientras que la médula se forma a partir de la cresta neural. Cada glándula suprarrenal recibe su irrigación de tres arterias: las arterias suprarrenales superior, media e inferior. Estos vasos atraviesan la cápsula y forman el **plexo subcapsular,** del que parten las arterias corticales corta y larga.

- Las arterias corticales cortas originan:
  - **Capilares sinusoidales** fenestrados, en los que el diámetro de las fenestraciones se incrementa conforme avanzan hacia planos más profundos de la corteza.
  - Capilares sinusoidales, drenados por **vénulas** pequeñas que atraviesan la médula y son tributarias de la **vena suprarrenal.**
- Las **arterias corticales largas** no se ramifican en la corteza, sino que pasan a la médula y dan lugar a un plexo capilar drenado por vénulas pequeñas que desembocan en la vena suprarrenal.

La **corteza suprarrenal** consta de tres zonas concéntricas que se solapan: la zona glomerular externa; la zona fasciculada, la región media más ancha; y la zona reticular, la más interna (v. fig. 13.9). Estas regiones sintetizan las hormonas basadas en el colesterol, mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos como respuesta a la unión de la ACTH a sus receptores (v. tabla 13.4).

- Las células parenquimatosas de la **zona glomerular**, la capa más externa de la corteza suprarrenal, pueden contener gotículas lipídicas y un retículo endoplásmico liso muy desarrollado. Estas células producen las hormonas **aldosterona** y una pequeña cantidad de **desoxicorticosterona** al ser estimuladas por la ACTH y la angiotensina II. Los mineralocorticoides intervienen en la regulación del equilibrio hidroelectrolítico al actuar en los túbulos renales contorneados distales.
- La región más amplia de la corteza corresponde a la **zona fasciculada,** integrada por grandes células que se organizan en columnas longitudinales y albergan tantas gotas lipídicas que remedan esponjas en los cortes histológicos, por lo que reciben el nombre de **espongiocitos.** Su estimulación por parte de ACTH provoca la secreción de los glucocorticoides **cortisol** y **corticosterona,** unas hormonas que controlan el metabolismo lipídico, proteico y glucídico. Asimismo, favorecen la gluconeogenia y la glucogenogenia en el hígado, y la lipólisis y la proteólisis en los adipocitos y las células musculares. Las concentraciones excesivas de estas hormonas ejercen una acción inmunosupresora y antiinflamatoria.
- La región más delgada e interna de la corteza es la **zona reticular,** formada por células semejantes a los espongiocitos de la zona fasciculada, si bien contienen gotículas lipídicas de menor tamaño. Las células parenquimatosas de esta región se disponen en forma de redes de cordones anastomosados y sintetizan **andrógenos,** sobre todo, **deshidroepiandrosterona** y **androstenediona;** ninguna de ellas desempeña acciones relevantes en los individuos sanos.

La **médula suprarrenal** (v. fig. 13.9 y tabla 13.4) presenta un tamaño relativamente pequeño y supone alrededor del 10% del peso de la glándula suprarrenal. Disfruta de una profusa irrigación, así como una inervación bien desarrollada; se compone de dos tipos de células parenquimatosas: las **células cromafines**, más abundantes, y las **células ganglionares simpáticas,** de mayor tamaño.

- Las **células cromafines** reciben este nombre por su mayor afinidad a las sales de cromafina, lo que refleja la abundancia de **catecolaminas** en su citoplasma, especialmente de **adrenalina** y **noradrenalina.** Se distribuyen en toda la médula suprarrenal en forma de estructuras filiformes. Reciben su inervación de neuronas simpáticas preganglionares. Al liberar **acetilcolina,** este neurotransmisor se une a receptores de acetilcolina localizados en las células cromafines, lo que provoca la despolarización de su membrana plasmática y la secreción de noradrenalina (ante un estímulo fisiológico) o noradrenalina (ante un estímulo emocional) en los lechos capilares.
  - La **adrenalina** da lugar a sendos aumentos de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, así como un descenso de la motilidad de la musculatura lisa gastrointestinal.
  - La **noradrenalina** incrementa la tensión arterial a través de la contracción del músculo liso vascular.
- Las **células ganglionares** simpáticas se encuentran dispersas en la médula suprarrenal y carecen de dendritas y axones.

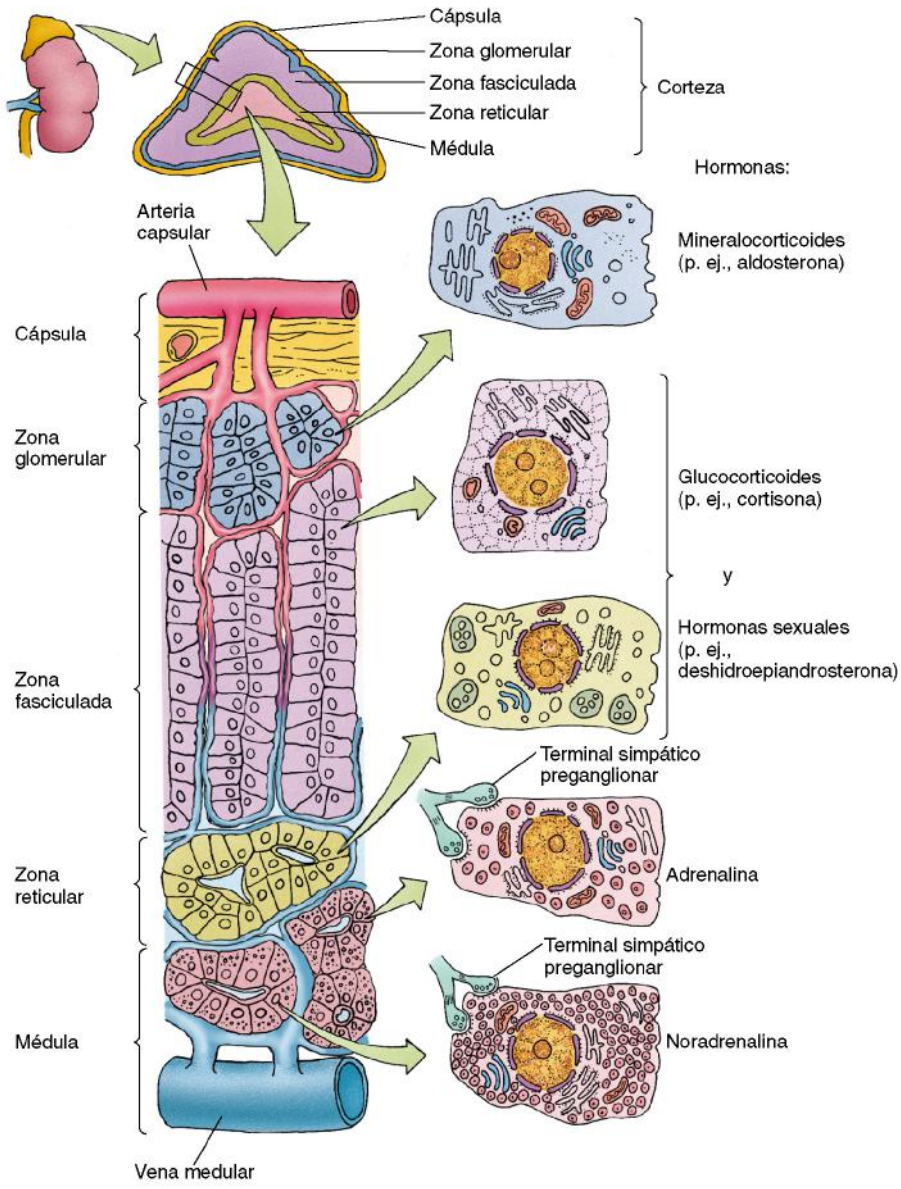


Figura 13.9 Glándula suprarrenal y tipos celulares. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 319.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El **síndrome de Cushing (hiperadrenocorticismo)** se debe a la presencia de adenomas en la adenohipófisis, los cuales potencian la producción de ACTH. Las concentraciones altas de esta hormona estimulan el crecimiento de la glándula suprarrenal, la hipertrofia de la corteza suprarrenal y la producción excesiva de cortisol. Los pacientes presentan obesidad, en particular en el rostro, el cuello y el tronco, además de caquexia y osteoporosis. Los hombres se tornan estériles, mientras que las mujeres presentan amenorrea.

La **enfermedad de Addison** es un tipo de insuficiencia corticosuprarrenal debida a la destrucción de la corteza suprarrenal. Suele ser consecuencia de un trastorno autoinmunitario, aunque también puede derivar de la tuberculosis y otras enfermedades infecciosas. Se manifiesta a lo largo de varios meses con fatiga, debilidad muscular, hipotensión arterial, náuseas, vómitos, artralgias, hipoglucemia, adelgazamiento y depresión. Se trata mediante hormonoterapia de sustitución.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Glándula pineal (cuerpo pineal)

La **glándula pineal,** una evaginación del techo del diencéfalo (v. tabla 13.4) es una pequeña glándula endocrina que pesa menos de 150 mg. Está recubierta por la piamadre, la cual forma una cápsula que emite tabiques dotados de vasos sanguíneos hacia el parénquima glandular que lo subdividen en lobulillos incompletos. El parénquima de esta glándula se compone de dos tipos celulares: los pinealocitos y las células intersticiales.

- Los **pinealocitos,** las células más destacadas de la glándula pineal, poseen una o dos prolongaciones tortuosas cuyos extremos se aplanan y dilatan conforme se acercan a los capilares. Estas células poseen un citoesqueleto bien desarrollado y estructuras tubulares especializadas, los **listones sinápticos,** cuya población se amplía durante el segmento oscuro del ciclo diurno. Las fibras simpáticas posganglionares sinaptan con los pinealocitos, los cuales liberan **melatonina** a lo largo del período nocturno, no así en el diurno, para establecer el ritmo diurno del organismo. Estas células controlan algunas funciones corporales al inhibir la liberación de la hormona del crecimiento y las gonadotropinas. Las concentraciones séricas de melatonina son más altas antes del reposo nocturno.
- Las **células intersticiales** similares a la glía son más abundantes en el tallo pineal que en la masa de la glándula. Se tiñen de color oscuro y presentan proyecciones celulares alargadas con filamentos intermedios, microfilamentos y microtúbulos. Junto al tejido conjuntivo, estas células sustentan los pinealocitos.
- La glándula pineal contiene estructuras calcificadas llamadas **cuerpos arenáceos (arena cerebral)** de función y origen desconocidos. La calcificación comienza en una etapa temprana de la niñez y avanza a lo largo de la vida.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La melatonina puede conferir cierta protección al sistema nervioso central al reclutar y eliminar radicales libres generados por estrés oxidativo. Algunos sujetos ingieren complementos de melatonina como tratamiento de los trastornos del estado de ánimo y el sueño, así como la depresión. Se ha descrito que la exposición a luz artificial intensa podría derivar en una disminución de la síntesis de melatonina, lo que potenciaría la depresión. Por otra parte, muchas personas refieren que el consumo de dosis de melatonina en el momento *adecuado* puede reducir el *jet lag*.

Tabla 13.4 HORMONAS Y FUNCIONES DE LAS GLÁNDULAS TIROIDES, PARATIROIDES, SUPRARRENAL Y PINEAL

Hormona	Célula productora	Hormona reguladora	Función
Glándula tiroides			
Tiroxina (T_4) y triyodotiroxina (T_3)	Células foliculares	TSH	Facilita la transcripción nuclear de genes implicados en la síntesis de proteínas; incrementa el metabolismo celular y la tasa de proliferación celular; incrementa la actividad de las glándulas endocrinas; estimula el metabolismo de carbohidratos y lípidos; reduce las concentraciones de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos; incrementa las concentraciones de ácidos grasos; reduce el peso corporal; incrementa la frecuencias cardíaca y respiratoria y la acción muscular
Calcitonina (tirocalcitonina)	Células parafoliculares	Mecanismo de retroalimentación con hormona paratifoidea	Reduce las concentraciones plasmáticas de calcio mediante la supresión de la resorción ósea
Glándula paratiroides			
Hormona paratiroidea (PTH)	Células principales	Mecanismo de retroalimentación con calcitonina	Incrementa las concentraciones de calcio en los líquidos corporales
Glándulas suprarrenales y corteza suprarrenal			
Mineralocorticoides: aldosterona y desoxicorticosterona	Células de la zona glomerular	Angiotensina II y ACTH	Control del volumen del líquido corporal y las concentraciones de electrolitos a través de los túbulos renales distales al inducir la excreción de potasio y la resorción de sodio
Glucocorticoides: cortisol y corticosterona	Células de la zona fasciculada (espongiocitos)	ACTH	Regulación del metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas; disminución de síntesis de proteínas, aumento de concentraciones séricas de aminoácidos; estimulación de gluconeogenia mediante la activación de la transformación de aminoácidos en glucosa por parte del hígado; liberación de ácidos grasos y glicerol; acción antiinflamatoria; reducción de permeabilidad capilar; inhibición de respuesta inmunitaria
Andrógenos: deshidroepiandrosterona y androstenediona	Células de la zona reticular	ACTH	Induce características masculinas débiles
Médula suprarrenal			
Catecolaminas: adrenalina y noradrenalina	Células cromafines	Nervios preganglionares, simpáticos y esplácnicos	*Adrenalina*: utiliza un mecanismo de «lucha o huída» que prepara al organismo para condiciones de gran estrés o miedo; incrementa la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, la irrigación orgánica y la liberación de glucosa por el hígado para su utilización como fuente de energía *Noradrenalina*: provoca un aumento de la presión arterial debido a vasoconstricción
Glándula pineal			
Melatonina	Pinealocitos	Noradrenalina	Puede incidir en la actividad cíclica de las gónadas

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd Ed. Filadelfia, Saunders, p 312*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

14 SISTEMA TEGUMENTARIO

El **sistema tegumentario,** el órgano más grande y pesado del organismo (supone aproximadamente el 15% del peso corporal total y posee un área de superficie media de unos 2 m^2), está formado por la piel, el pelo, las glándulas sebáceas, las uñas y las glándulas sudoríparas. Recubre la totalidad del organismo y sigue por la mucosa que reviste los orificios externos de los aparatos gastrointestinal, respiratorio y genitourinario. La piel tapiza el conducto auditivo externo, recubre la cavidad timpánica y sigue por la conjuntiva del ojo en el párpado.

TÉRMINOS CLAVE

- **Piel**
- **Queratinocitos**
- **No queratinocitos de la epidermis**
- **Dermis**
- **Glándulas de la piel**
- **Pelo**
- **Uñas**

Piel

La **piel** consta de dos capas: un epitelio escamoso estratificado queratinizado externo, llamado **epidermis,** que recubre una capa de tejido conjuntivo denominada **dermis** (fig. 14.1). La **membrana basal** separa la epidermis de la dermis. La zona de contacto no es regular, ya que la dermis forma unas elevaciones similares a conos y rebordes: los **rebordes dérmicos (papilas dérmicas).** Los rebordes dérmicos encajan perfectamente con las invaginaciones de la epidermis: los **rebordes epidérmicos (papilas epidérmicas.** El conjunto de los rebordes epidérmicos y dérmicos recibe el nombre de **aparato reticular.** Por debajo de la dermis aparece una fascia, la **hipodermis (fascia superficial),** que puede contener un volumen importante de tejido adiposo en personas con sobrepeso; no se considera que esta capa forme parte de la piel.

La piel desempeña un gran número de funciones, entre las que destacan:

- Formación de una cubierta flexible para el organismo.
- Protección frente a lesiones por impacto y abrasión, invasión de bacterias y deshidratación.
- Absorción de radiación ultravioleta (UV) necesaria para la síntesis de vitamina D.
- Recepción de información del medio circundante (p. ej., contacto, dolor, temperatura).
- Regulación de la temperatura.
- Excreción de sudor.
- Síntesis de melanina (protección de las capas profundas frente a exposición excesiva a radiación UV).

La presencia de rebordes y surcos en forma de asas, remolinos y arcos **–dermatoglifos (huellas dactilares)–** que se alternan en las yemas de los dedos de las manos y los pies crea una superficie menos resbaladiza para asir objetos de pequeño tamaño y permite captar datos sensoriales que conducen a la identificación de los objetos manipulados.

EPIDERMIS

La **epidermis,** la capa más externa de la piel, carece de irrigación y recibe sus nutrientes por difusión desde los capilares dérmicos. La epidermis se compone de un epitelio escamoso estratificado queratinizado con un espesor medio inferior a 0,1 mm, si bien alcanza un grosor de 1 mm en la palma de la mano y de 1,4 mm en la planta del pie. Se distinguen dos tipos de piel (tabla 14.1; v. fig. 14.1):

- La **piel gruesa,** presente en la palma de la mano y la planta del pie, es lampiña, carece de músculos erectores del pelo y glándulas sebáceas, aunque está dotada de glándulas sudoríparas.
- La **piel delgada,** presente en el resto del organismo, posee folículos pilosos, músculos erectores del pelo, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas.

La epidermis está formada por cuatro tipos celulares diferentes: los **queratinocitos,** las **células de Langerhans,** los **melanocitos** y las **células de Merkel,** entre los que predominan los queratinocitos, de origen ectodérmico. Los otros tres tipos se distribuyen entre estos.

Las células de la superficie epitelial se descaman, por lo que los queratinocitos de las capas más profundas se dividen para sustituirlas. Se cree que el **factor de crecimiento epidérmico** y la **interleucina-1α** inducen la actividad mitótica de los queratinocitos, mientras que el **factor transformador del crecimiento** la inhibiría. La división celular solamente tiene lugar durante el período nocturno y las células recién formadas empujan hacia la superficie a las situadas por encima de ellas, que terminan por descamarse. Cada una de estas nuevas células precisa de un mes para situarse en la capa superficial y desprenderse. Los queratinocitos

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

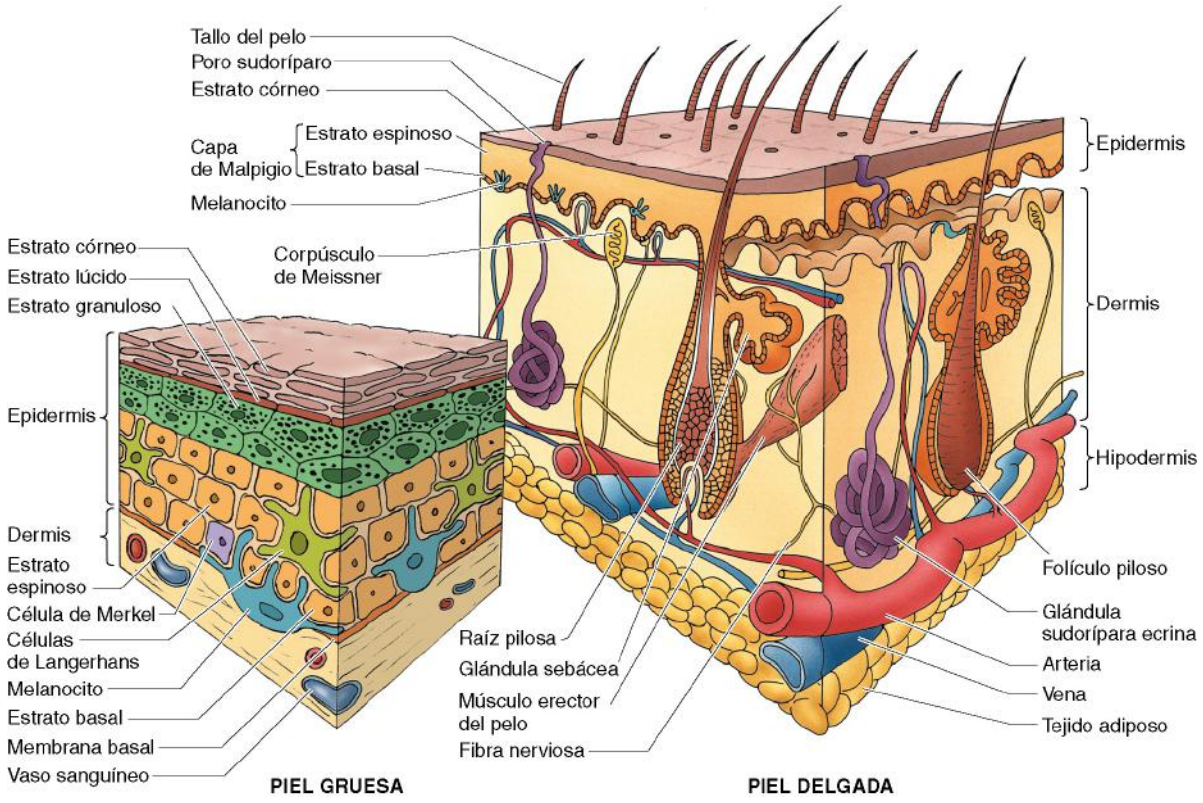


Figura 14.1 Comparación de la piel gruesa y delgada. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 328.*)

Tabla 14.1 CARACTERÍSTICAS DE LA PIEL GRUESA Y DELGADA

Tipo de piel	Ejemplos	Espesor (μm)	Estratos	Apéndices
Piel gruesa	Palmas de manos, plantas de pies	400–600	Los cinco estratos	Ausencia de folículos pilosos, músculos erectores del pelo y glándulas sebáceas
Piel delgada	Resto del organismo	75–150	Carente de estratos lúcido y granuloso definidos	Folículos pilosos, músculos erectores del pelo y glándulas sebáceas y sudoríparas

sufren un proceso de **citomorfosis,** que permite distinguir cinco capas en la epidermis, conforme migran hacia la superficie libre. En la piel delgada tan solo se aprecian tres de las cinco capas, mientras que la piel gruesa contiene estas cinco capas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capas de la epidermis

Las cinco capas que integran la epidermis de la **piel gruesa** son el estrato basal (estrato germinativo), que se encuentra en contacto directo con la membrana basal; el estrato espinoso; el estrato granuloso; el estrato lúcido; y el estrato córneo (tabla 14.2 y fig. 14.2). Los queratinocitos de las cinco capas se adhieren a las células adyacentes a través de desmosomas. En la **piel delgada** aparecen células aisladas de los estratos granuloso y lúcido, si bien las células no forman capas definidas similares a las existentes en la piel gruesa. La piel delgada únicamente se compone de tres de los cinco estratos citados.

- El **estrato basal (estrato germinativo)** se compone de una monocapa de células cúbicas a cilíndricas bajas en contacto con la membrana basal. Estas células sufren divisiones celulares y las células recién formadas empujan a las anteriores situadas por encima de ellas hacia la superficie libre. Las células del estrato basal se unen a la lámina basal mediante hemidesmosomas, mientras que se adhieren a las células adyacentes a través de desmosomas. Las placas desmosómicas y hemidesmosómicas se asocian a haces de filamentos intermedios **(tonofilamentos)**. El citoplasma contiene escasos orgánulos, aunque son abundantes los ribosomas.
- El **estrato espinoso** es una capa gruesa formada por varias capas de células de morfología poliédrica en la proximidad del estrato basal se aplanan conforme se alejan de la membrana basal. Las células poliédricas presentan actividad mitótica, mientras que las más superficiales no pueden ya dividirse. Los orgánulos de estas células son semejantes a los de las que integran el estrato basal, si bien los tonofilamentos están mejor desarrollados, en particular en las células planas más superficiales, y originan unos haces más gruesos llamados **tonofibrillas.** En esta región, las células planas albergan unos gránulos secretores que reciben el nombre de **gránulos de recubrimiento de membrana (gránulos laminares),** los cuales presentan un diámetro inferior a 0,5 µm y contienen depósitos lipídicos laminares. Las proyecciones citoplásmicas de estas células remedan espinas, de donde proviene la denominación de esta capa. Las espinas de las células adyacentes se interdigitan y forman desmosomas para adherirse entre sí y a las células de los estratos basal y granuloso.
- Las células del **estrato granuloso** contienen gránulos de recubrimiento de membrana y depósitos de **queratohialina** que no se unen a la membrana y en los que se insertan los haces de tonofilamentos. Los gránulos de recubrimiento vacían su carga en el espacio extracelular localizado sobre el estrato espinoso, de modo que se crea una **barrera lipídica** que separa los estratos granuloso y lúcido e impide el movimiento de líquido entre ambas capas. La presencia de esta barrera confiere impermeabilidad frente al agua a la epidermis, lo que evita su pérdida por la dermis suprayacente y su paso hacia esta capa desde el exterior del organismo.
- El **estrato lúcido** corresponde a una capa transparente de células cuyos orgánulos, incluido su núcleo, han sido eliminados por acción de los lisosomas. Estas células muertas contienen numerosos tonofilamentos rodeados de **eleidina,** un derivado de queratohialina. La proteína **involucrina,** de función desconocida, abunda en la superficie citoplásmica de las membranas plasmáticas de estas células.
- El **estrato córneo,** la capa más superficial, suele ser la más gruesa de la epidermis de la piel gruesa. Las membranas plasmáticas de estas células muertas, llamadas **escamas,** aparecen engrosadas y se rellenan de **filamentos de queratina.** Las células de las capas más superficiales del estrato córneo son incapaces de mantener el contacto con las células vecinas a través de los desmosomas y terminan por desprenderse.

Tabla 14.2 ESTRATOS Y CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LA PIEL GRUESA

Capa	Características histológicas
Epidermis	Derivada del ectodermo; formada por epitelio escamosco estratificado queratinizado (queratinocitos)
Estrato córneo	Muchas capas de células planas queratinizadas muertas, queratinocitos, sin núcleo ni orgánulos (escamas o células córneas) que se desprenden
Estrato lúcido*	Delgada capa pálida de queratinocitos sin núcleo ni orgánulos; contienen haces densos de filamentos de queratina y eleidina
Estrato granuloso*	Formado por tres a cinco capas. Los queratinocitos son aún nucleados; contienen gránulos grandes y gruesos de queratohialina y gránulos de recubrimiento de la membrana
Estrato espinoso	Capa más gruesa de la epidermis; los queratinocitos, o células espinosas, se interdigital entre sí y forman puentes intercelulares y abundantes desmosomas; las células espinosas poseen numerosos tonofilamentos y gránulos de recubrimiento de la membrana y se dividen de manera activa; contienen, además, células de Langerhans.
Estrato basal (germinativo)	Monocapa de células cúbicas a cilíndricas bajas en mitosis activa; se separan de la capa papilar de la dermis por una membrana basal bien desarrollada; esta capa contiene, asimismo, células de Merkel y melanocitos.
Dermis	Derivada del mesodermo; formada principalmente por fibras de colágeno de tipo I y fibras elásticas; se subdivide en dos regiones: capa papilar y capa reticular, una capa de tejido conjuntivo colagenoso irregular denso
Capa papilar	Se interdigita con la epidermis y constituye el componente de papilas dérmicas del aparato reticular; contiene fibras de colágeno de tipo III y fibras elásticas en una organización laxa, así como fibrillas de anclaje (colágeno de tipo VII); los lechos capilares profusos, las células de tejido conjuntivo y los mecanorreceptores se localizan en esta capa; en algunas ocasiones, puede contener melanocitos.
Capa reticular	Capa más profunda de la piel; fibras de colágeno de tipo I, fibras elásticas y células del tejido conjuntivo; contiene glándulas sudoríparas y sus conductos, folículos pilosos y músculos erectores del pelo, así como glándulas sebáceas y mecanorreceptores (p. ej., corpúsculos de Pacini)

*Presentes solamente en la piel gruesa. Todas estas capas suelen presentar un menor espesor en la piel delgada.
Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 329.*

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **psoriasis** es una enfermedad autoinmunitaria crónica no contagiosa que afecta a la piel y las articulaciones. Se caracteriza por la presencia de lesiones parcheadas, en especial alrededor de las articulaciones, que reciben el nombre de **placas psoriásicas,** debidas a la acumulación de células en el estrato córneo debido a un aumento del número de células proliferativas en el estrato basal.
A menudo, las placas se localizan en la piel de codos y rodillas, si bien pueden encontrarse en otras regiones, como el cuero cabelludo y los genitales; pueden aparecer, incluso, en las uñas. La psoriasis puede originar inflamación articular, lo que recibe el nombre de **artritis psoriásica.** Entre un 10 y un 15% de las personas con psoriasis presenta artritis psoriásica.

La **epidermólisis ampollosa,** un trastorno genético, se distingue por la formación de ampollas en la piel a raíz de un traumatismo menor. Se debe a la existencia de anomalías en los filamentos intermedios de los queratinocitos que los desestabilizan, así como a alteraciones en las fibrillas de anclaje de dermis y epidermis.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

No queratinocitos en la epidermis

Se distinguen tres grupos de **no queratinocitos** en la epidermis (v. fig. 14.2):

- Las **células de Langerhans,** células presentadoras de antígenos procedentes de la médula ósea, se distribuyen en el estrato espinoso; pueden presentar una densidad de 800 células por milímetro cuadrado. Sus núcleos y sus citoplasmas son normales, con excepción de la presencia de los **gránulos de Birbeck** citoplásmicos **(gránulos vermiformes),** los cuales remedan palas de tenis de mesa y se desconoce su función. Las células son pálidas en la microscopia óptica y se diferencian de los queratinocitos circundantes por la ausencia de tonofilamentos. De manera similar a otras células presentadoras de antígenos, las células de Langerhans poseen receptores de Fc y C3, pueden fagocitar antígenos, forman complejos epítopo-MHC y migran hacia ganglios linfáticos próximos, en los que presentan estos complejos a los linfocitos T.
- Las **células de Merkel,** derivadas de la cresta neural, son unas células pálidas situadas en el estrato basal, especialmente en la mucosa bucal, los folículos pilosos y las yemas de los dedos de las manos. Poseen un núcleo con surcos profundos y un citoplasma con abundantes citoqueratinas; se conectan entre sí por fibras sensoriales mielinizadas, lo que da lugar a asociaciones **células de Merkel-neuritas.** Las células de Merkel actúan como **neurorreceptores** de contacto suave.
- Al igual que las anteriores, los **melanocitos** proceden de la cresta neural y se localizan en el estrato basal; estas células emiten unas prolongaciones delgadas y largas que viajan hacia el estrato espinoso, en el que sus extremos se rodean de extensiones citoplásmicas de los queratinocitos. Los melanocitos contienen unos gránulos ovalados (salvo en las personas pelirrojas, en las que son redondeados) cargados con la enzima tirosinasa que reciben el nombre de **melanosomas.** La tirosinasa transforma la tirosina en un pigmento oscuro, llamado **melanina,** en el seno de estas vesículas. Los melanosomas migran hacia el extremo de las prolongaciones celulares y acumulan grandes cantidades de este pigmento por medio de un proceso estimulado por la radiación UV. Los queratinocitos seccionan los extremos de dichas prolongaciones, lo que recibe el nombre de **secreción citocrina,** de modo que las enzimas lisosómicas proceden a atacar los melanosomas del interior de los queratinocitos del estrato espinoso, cuya degradación concluirá al cabo de unos días. Hasta entonces, la melanina conferirá protección a los queratinocitos frente a la radiación UV. La densidad poblacional de los melanocitos difiere en distintas regiones de un mismo individuo, aunque sus valores son prácticamente los mismos en cada raza. Las diferencias de color de la piel no obedecen a la mayor densidad de población de los melanocitos, sino a la síntesis de cantidades mayores de melanina y la degradación más lenta de esta molécula.

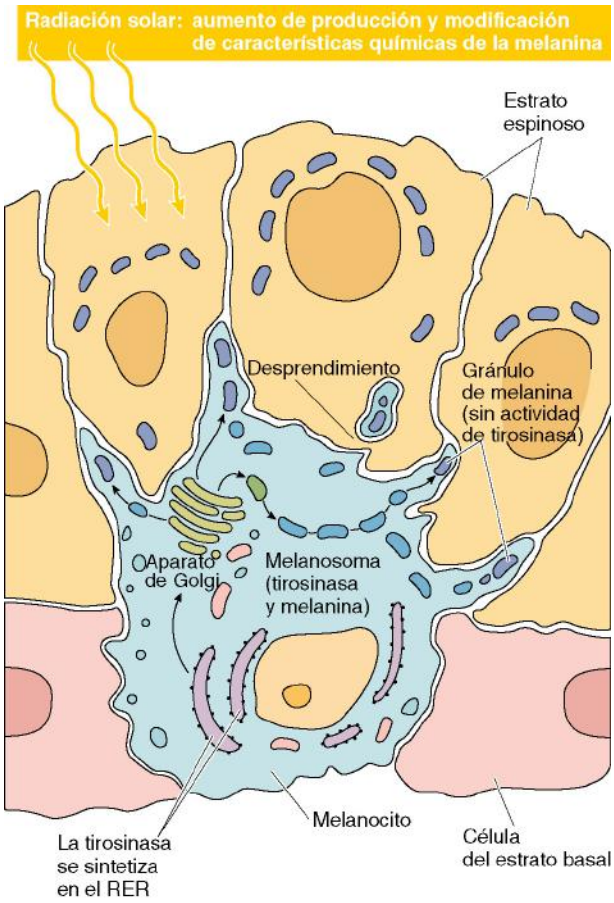

Radiación solar: aumento de producción y modificación de características químicas de la melanina
Estrato espinoso
Desprendimiento
Gránulo de melanina (sin actividad de tirosinasa)
Aparato de Golgi
Melanosoma (tirosinasa y melanina)
Melanocito
Célula del estrato basal
La tirosinasa se sintetiza en el RER

Figura 14.2 Melanocitos y sus funciones. RER, retículo endoplásmico rugoso. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 334.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La actividad de la tirosinasa aumenta en presencia de radiación UV, lo que incrementa las concentraciones de melanina. Asimismo, la melanina se oscurece en presencia de esta radiación. Por otra parte, la hormona adrenocorticótropa, sintetizada por la hipófisis, influye en la pigmentación. En algunos casos, como en los pacientes aquejados de la **enfermedad de Addison,** la producción de cortisol es insuficiente, lo que da lugar a unas concentraciones excesivas de hormona adrenocorticótropa que se traducen en hiperpigmentación.

El **vitíligo** es un trastorno en el que algunas regiones de la piel (a menudo, la cara y las manos) carecen de pigmentación. La destrucción de los melanocitos típica de esta enfermedad autoinmunitaria origina áreas exentas de pigmentación con queratinocitos intactos. Esta entidad suele asociarse a otros trastornos autoinmunitarios.

El **albinismo** es una anomalía congénita debida a ausencia total de síntesis de melanina. Los sujetos albinos poseen melanosomas, pero no fabrican tirosinasa, por lo que carecen de melanina.

Los **nevos** son depósitos benignos de melanocitos en la epidermis. Su tamaño comprende de puntos pequeños hasta acumulaciones con un diámetro mayor de 3,8 cm. Pueden ser planos o elevados, lisos o rugosos (verrugosos) y presentar folículos pilosos. Por lo general presentan una coloración marrón o negra, aunque pueden mostrar un color rosado.

Los **rayos UV** son de dos tipos. Los rayos UVB producen quemaduras, mientras que los UVA originan el bronceado de la piel. Se ha demostrado que la radiación UV es un elemento clave en el fotoenvejecimiento y el desarrollo de carcinoma de células basales y melanoma en una etapa posterior de la vida.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DERMIS

La **dermis,** la capa de tejido conjuntivo situada por debajo de la epidermis, consta de dos regiones: la **capa papilar** superficial y la **capa reticular** más profunda. Ambas capas se componen de tejido conjuntivo fibroelástico irregular denso. La capa papilar es laxa y alberga haces delgados de fibras de colágeno de tipo I, mientras que la reticular es notablemente más densa y contiene haces gruesos de estas fibras. Por debajo de la dermis aparece la **hipodermis,** una fascia superficial de anatomía macroscópica que no pertenece a la piel y suele incluir una capa variable de tejido adiposo, el **panículo adiposo,** cuyo espesor alcanza varios centímetros en sujetos obesos. La dermis es una capa delgada en algunas regiones del organismo, como los párpados, en los que presenta un espesor de 0,6 mm, mientras que en otras zonas, como la planta del pie, puede tener 3 mm.

- La **capa papilar** está en contacto con la membrana basal y forma unas evaginaciones denominadas **rebordes dérmicos (papilas dérmicas)** que se interdigitan con los rebordes epidérmicos. Las fibras de este tejido conjuntivo laxo (fibras de colágeno de tipo III y fibras elásticas delgadas) aparecen entretejidas. Asimismo, las fibras de anclaje, formadas por fibras de colágeno de tipo VII, se unen a las fibras reticulares para reforzar la unión de la membrana basal a la capa basal, de tal modo que la epidermis se fija a la dermis. La capa papilar contiene células del tejido conjuntivo propiamente dicho, aunque también aparecen asas capilares que aportan nutrientes a la epidermis avascular y participan en la regulación de la temperatura corporal. Asimismo, alberga terminaciones nerviosas encapsuladas, como corpúsculos de Meissner de función mecanorreceptora y bulbos terminales de Krause, de función posiblemente termorreceptora. Las terminaciones nerviosas desnudas atraviesan la capa papilar en su recorrido hacia la epidermis, en la que actúan como receptores del dolor.
- El tejido conjuntivo de la **capa reticular** es más denso que el que forma la capa papilar, y sus fibras corresponden mayoritariamente a haces gruesos de colágeno de tipo I entremezcladas con fibras elásticas gruesas incluidas en una matriz de sustancia fundamental en la que abunda el dermatano sulfato. Los componentes celulares de esta capa son semejantes a los de la capa papilar, si bien son menos abundantes. Las regiones profundas de las glándulas sudoríparas, las glándulas sebáceas y los folículos pilosos, junto a los músculos erectores asociados, se hallan en la dermis, la cual contiene también un plexo profuso de vasos sanguíneos y linfáticos que se ramifican en vasos de menor calibre encargados de irrigar la capa capilar. Los elementos neurales encapsulados, como los **corpúsculos de Pacini** y los **corpúsculos de Ruffini,** reaccionan ante las fuerzas intensas de presión y de tensión.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Los tres tipos de tumores malignos de la piel son el carcinoma de células basales, el carcinoma epidermoide y el melanoma maligno. El **carcinoma de células basales,** la neoplasia maligna más frecuente en el ser humano, afecta, aproximadamente, a un millón de estadounidenses cada año. Casi todos los tumores se localizan en áreas del organismo sometidas a una exposición excesiva al sol, en especial, la cara, las orejas, el cuello, el cuero cabelludo, los hombros y la espalda. Los sujetos de riesgo presentan piel y cabello claro. Suele afectar a sujetos mayores, si bien a lo largo de los últimos años se ha observado un aumento de su frecuencia en individuos jóvenes. Los sujetos que trabajan o realizan actividades de ocio al aire libre presentan una susceptibilidad mayor. El carcinoma de células basales surge de las células del estrato basal. En el lugar afectado se forma una lesión, la cual puede remedar psoriasis o eczema o bien parecer una llaga de pequeño tamaño (p. ej., en la cara) que sangra y no cicatriza. Un médico con experiencia puede elaborar este diagnóstico, que debe confirmarse con una biopsia. El tratamiento habitual consiste en la resección quirúrgica. Los carcinomas de células basales no suelen formar metástasis, aunque la enfermedad puede recidivar en los sujetos afectados.

El **carcinoma epidermoide** representa la segunda neoplasia cutánea más prevalente. En EE. UU. se diagnostican anualmente más de 250.000 casos nuevos. Las personas de edad mediana y avanzada, con tez clara y expuestas a radiación solar durante un período prolongado presentan un riesgo mayor de afectación por esta entidad. Se alteran los queratinocitos de la piel; las lesiones cutáneas son placas con costra o escamosas con una base inflamada enrojecida o una úlcera que no cicatriza. Normalmente se localizan en áreas expuestas a la radiación solar, si bien pueden aparecer también en los labios, la cavidad bucal, los genitales o cualquier otra región del organismo. Se debe efectuar una valoración dermatológica de cualquier lesión que se hipertrofie, sangre, cambie su aspecto o no remita. El diagnóstico precoz y el tratamiento temprano son de gran importancia, ya que las lesiones pueden extenderse y formar metástasis. La resección quirúrgica suele ser el tratamiento de elección.

El **melanoma maligno** es un tumor maligno muy grave que surge de los melanocitos. Los melanocitos transformados proliferan, invaden la dermis, pasan a los vasos sanguíneos y linfáticos, y forman metástasis a distancia. Esta entidad es más prevalente en individuos de tez clara, en particular a aquellos con una exposición intensa a radiación UV. Los datos disponibles indican que la radiación UV utilizada en las cabinas de bronceado podría originar melanoma. La susceptibilidad a la enfermedad puede ser de tipo hereditario. El melanoma maligno es susceptible de curación en los pacientes con un diagnóstico precoz, aunque puede tener consecuencias mortales en caso de diseminarse. El tratamiento habitual suele ser la resección quirúrgica en pacientes con un diagnóstico precoz.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Glándulas de la piel

En la piel se distinguen cuatro tipos de **glándulas** (fig. 14.3), si bien en este capítulo se abordarán tres de ellos: las glándulas sudoríparas ecrinas, las glándulas sudoríparas apocrinas y las glándulas sebáceas. El cuarto tipo, la glándula mamaria, es una glándula sudorípara muy especializada que se tratará en el capítulo 20, dedicado al aparato reproductor femenino.

- En la mayor parte de la piel que recubre el cuerpo se distribuyen alrededor de cuatro millones de **glándulas sudoríparas ecrinas.** Cada una de estas **glándulas tubulares espirales sencillas** representa una evaginación ectodérmica (rodeada de una membrana basal) que atraviesa la epidermis y la dermis y, a menudo, penetra en la hipodermis. En esta fascia se forma la **porción secretora merocrina** muy enroscada de la glándula, de la que parte un **conducto** estrecho similar a un sacacorchos que perfora el extremo o la cresta de un reborde dérmico y desemboca en la superficie libre de la epidermis a través de un poro sudoríparo.
- El epitelio cúbico a cilíndrico bajo sencillo de la porción secretora se compone de células oscuras y células claras. Las células de esta porción se rodean de células **mioepiteliales,** que contienen abundantes filamentos de actina y miosina, que favorecen la salida del sudor de su luz.
  - En la microscopia electrónica, las **células oscuras (células mucoides)** presentan una morfología piramidal cuya base corresponde a la luz y cuyo vértice puede alcanzar, o no, la lámina basal. Estas células fabrican y secretan un producto mucoide.
  - Las **células claras** presentan una forma similar a las anteriores, aunque sus bases están en contacto con la lámina basal y sus vértices rara vez alcanzan la luz. Estas células presentan grandes cantidades de glucógeno y una membrana plasmática con numerosos repliegues en las imágenes de microscopia electrónica que reflejan su participación en el transporte epitelial. Fabrican una secreción serosa que liberan a su luz.

El epitelio cúbico estratificado del conducto de una glándula sudorípara ecrina se compone de una **capa basal,** la cual alberga un gran número de mitocondrias, y una **capa luminal,** caracterizada por un citoplasma escaso y un núcleo de morfología irregular.

El sudor sintetizado por la porción secretora es similar al suero desde el punto de vista osmótico, si bien las células del conducto conservan sodio, cloro y potasio y excretan ácido láctico, urea y material ingerido, como algunos fármacos y la esencia de ajo.

- Las **glándulas sudoríparas apocrinas** son semejantes a las ecrinas, aunque su tamaño es notablemente mayor; se localizan en la axila, la areola del pezón y el área perianal. A pesar de su nombre, la modalidad de secreción de la mayoría de ellas podría ser de tipo merocrino. Comienzan a funcionar después de la pubertad, se asocian a los canales de los folículos pilosos, en los que vacían sus productos, y sufren alteraciones periódicas relacionadas con el ciclo menstrual en algunas mujeres. Aunque sus productos son inodoros, producen olor al ser metabolizados por la microflora en ácido 3-metil-1,2-hexánico, el cual podría poseer propiedades feromónicas. Las glándulas ceruminosas del conducto auditivo externo y las glándulas de Moll en los párpados son glándulas sudoríparas apocrinas modificadas.
- Las **glándulas sebáceas** son glándulas **holocrinas** que se asocian a los folículos pilosos. Desembocan en los canales de los folículos, donde vierten su producto secretor, el **sebo** oleoso; aparecen exclusivamente en la piel glabra (con vello). Las células más periféricas de estas glándulas globulares son planas; están en contacto con la membrana basal y sufren divisiones celulares para originar tanto células planas como unas células redondeadas de mayor tamaño. Estas últimas adoptan una posición central y acumulan gotículas lipídicas que desplazan, en última instancia, los orgánulos celulares, lo que provoca su degeneración, necrosis y transformación en el sebo que recubre el tallo del pelo y la superficie cutánea. El sebo potencia la flexibilidad del pelo y la textura de la piel. Al igual que las glándulas sudoríparas apocrinas, las glándulas sebáceas están sometidas a un control hormonal y su actividad se intensifica con posterioridad a la pubertad.

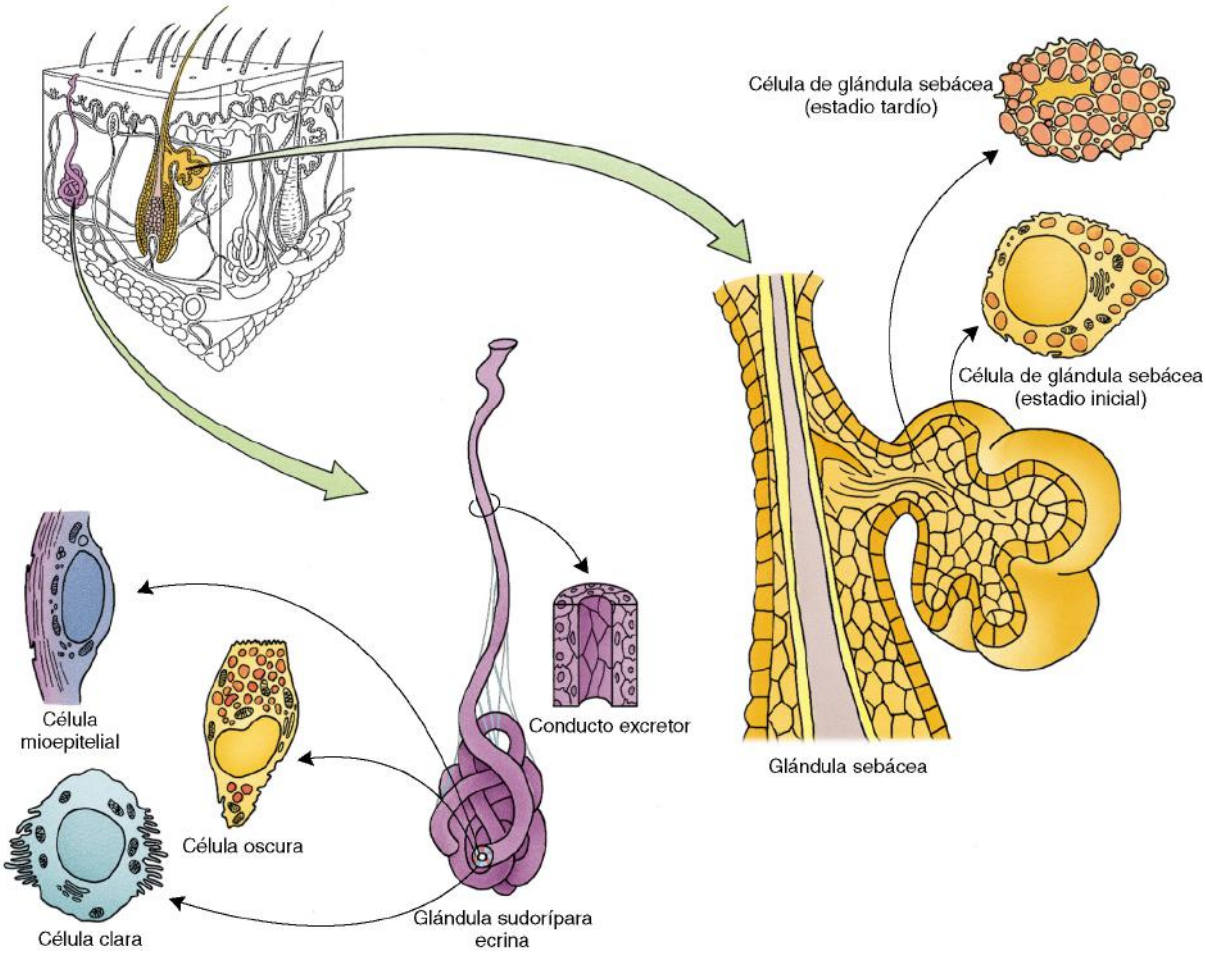


Figura 14.3 Glándula ecrina y glándula sebácea y sus componentes celulares. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 337.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Pelo

La superficie de la piel se recubre de **pelo** (fig. 14.4), un filamento queratínico cuya composición aminoacídica determina si será suave y blando o bien rugoso y rizado. En el ser humano se distinguen tres tipos de pelo: el **lanugo,** exclusivo del feto y el neonato; el **vello,** un pelo fino, blando y corto, como el que recubre los párpados; y el **pelo terminal,** el pelo grueso duro y oscuro que aparece en el cuero cabelludo y las cejas y el rostro en el hombre. Aparentemente, el pelo es menos abundante en el ser humano que en otros primates; sin embargo, la mayor parte del pelo del ser humano corresponde a pelo velloso, mientras que en primates lo hace a pelo terminal. El número de pelos por centímetro cuadrado es equivalente en el ser humano y otros primates.

El pelo se forma en los **folículos pilosos,** unas invaginaciones epidérmicas que suelen invadir la hipodermis. Se rodean de una membrana basal, denominada **membrana vítrea,** que se encuentra inmersa en una membrana conjuntiva derivada de la dermis. El folículo piloso consta de:

- La **raíz del pelo,** una terminación expandida hueca en cuya concavidad se localizan elementos de tejido conjuntivo vascularizado que conforman la llamada **papila dérmica;** el conjunto de la raíz y la papila se conoce como el **bulbo piloso.**
- El núcleo de la raíz del pelo está formado por unas células denominadas **matriz;** el crecimiento del pelo se sustenta en la actividad mitótica de esta población celular.
- Inmediatamente por debajo de la membrana vítrea se encuentra una monocapa de células en el bulbo piloso cuyo número aumenta en la proximidad del estrato córneo; esta capa celular recibe el nombre de **vaina externa de la raíz.**
- La **vaina interna de la raíz,** envuelta por la vaina externa, se compone de tres capas celulares: la **capa de Henley,** la **capa de Huxley** y la **cutícula de la vaina interna de la raíz,** la cual constituye la capa más interna. Esta vaina se forma a partir de las células más periféricas de la matriz; se extiende desde la matriz hasta la desembocadura del conducto de la glándula sebácea en el folículo piloso. La ausencia de la vaina interna de la raíz a partir de ese punto origina un espacio, el **canal del folículo piloso.**
- El **tallo del pelo,** la porción del folículo que atraviesa la epidermis, posee tres capas:
  - La capa más periférica es la **cutícula del pelo,** que se forma a partir de las células periféricas de la matriz.
  - La capa intermedia, la **corteza,** deriva de las células periféricas más cercanas al centro. Conforme migran hacia la superficie, las células de la corteza fabrican **filamentos de queratina,** que se acumulan y embeben en una matriz de **tricohialina,** un material semejante a la queratohialina del estrato granuloso, para formar la queratina dura típica del tallo del pelo.
  - El núcleo central del tallo, la **médula,** se desarrolla a partir de las células más centrales de la matriz. Las células de la corteza desplazan a las de la médula a medida que el pelo crece por encima de la superficie de la piel.

COLOR DEL PELO

El **color del pelo** se debe a la síntesis de melanina por parte de los melanocitos intercalados en la matriz a lo largo de la lámina basal adyacente a las papilas dérmicas. Las células de la corteza rodean y seccionan los extremos de las prolongaciones dendríticas de los melanocitos; el color del pelo comprende de rubio claro a moreno oscuro en función de la cantidad de melanina que contengan las células de la corteza. Como se ha comentado anteriormente, los sujetos pelirrojos poseen melanosomas redondeados, en lugar de ovalados. La coloración grisácea del cabello de las personas mayores se debe a la menor actividad de la tirosinasa, lo que dificulta la producción de una cantidad adecuada del pigmento por parte de los melanocitos.

MÚSCULOS ERECTORES DE PELO

Los **músculos erectores del pelo** son haces de músculo liso que se insertan en la capa papilar de la dermis y, en un ángulo oblicuo, el tejido conjuntivo que rodea la raíz externa del folículo. La contracción de las células del músculo liso provoca la elevación del tallo del cabello y la depresión de la piel en el punto de inserción. Las regiones no deprimidas de la epidermis parecen elevarse, lo que confiere el aspecto de *piel de gallina*.

CRECIMIENTO DEL PELO

El **crecimiento del pelo,** a un ritmo de 2 a 3 mm semanales, tiene lugar en tres etapas: la **fase anágena,** que puede tener una duración de 6 años en el pelo del cuero cabelludo y de unos meses en el de la axila; la **fase catágena,** un período breve de involución; y la **fase telógena,** en la que el folículo permanece en reposo hasta el desprendimiento del tallo y el comienzo de la formación de un nuevo tallo piloso en el lugar del anterior. Los folículos pilosos de ciertas regiones del organismo pueden pasar de pelo velloso a pelo terminal por influencia hormonal. En la pubertad se forma vello púbico y axilar en chicos y chicas, y el pelo facial se torna más grueso en los primeros.

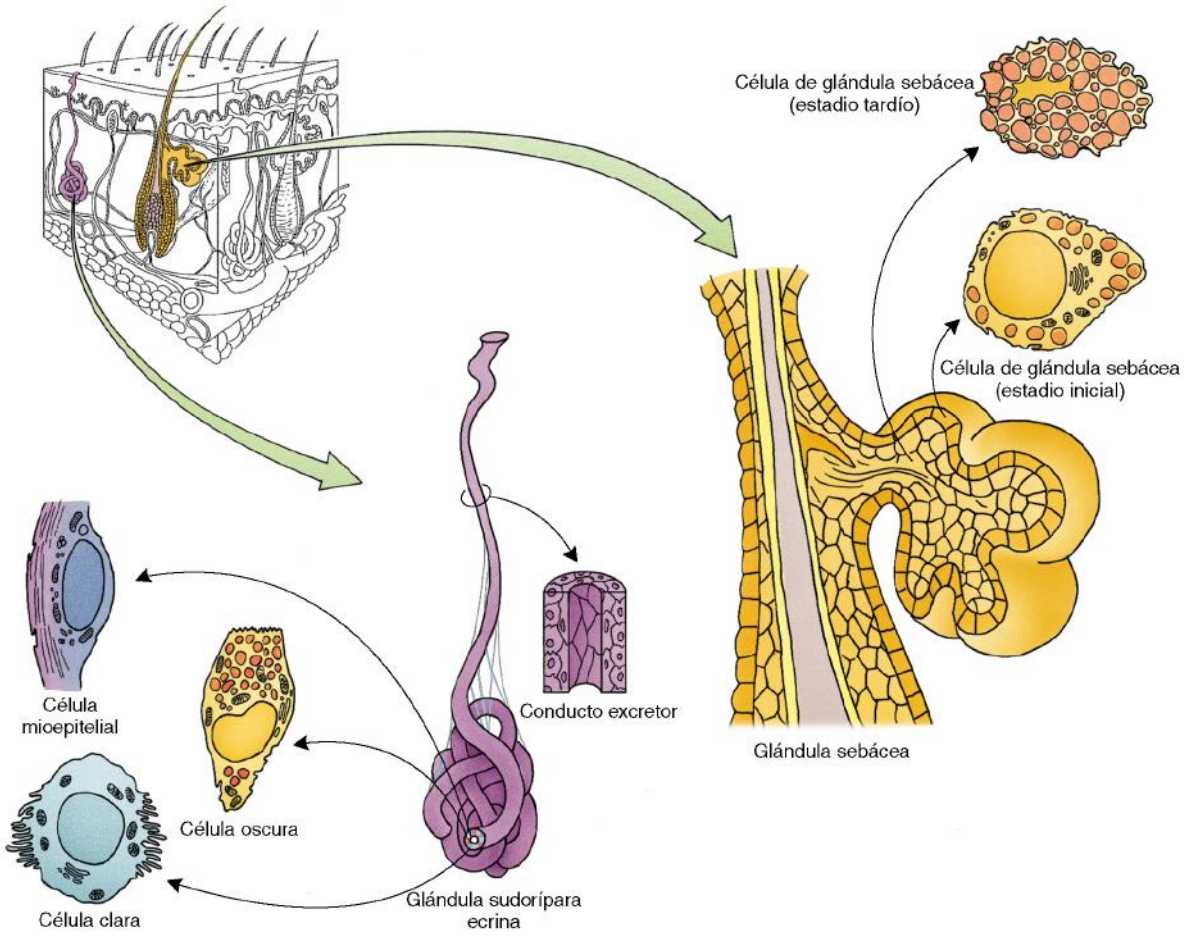


Figura 14.4 Glándula ecrina y glándula sebácea y sus componentes celulares. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 337.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El **acné,** una enfermedad cutánea, constituye el trastorno más frecuente en las consultas de dermatología. Este término se utiliza para los poros taponados, espinillas y bultos más profundos (quistes o nódulos) que se localizan en la cara, el cuello, el tórax, la espalda, los hombros y los brazos. Afecta, en mayor o menor medida, prácticamente al 100% de los adolescentes. Sin embargo, no se limita a ningún grupo etario, ya que incluso los sujetos en la quinta década de vida pueden presentar acné. Las formas graves de acné pueden dar lugar a cicatrices permanentes y notables. En el desarrollo del acné inciden diversos factores. La enfermedad se debe a obstrucciones que provocan la acumulación del sebo en los folículos pilosos. La bacteria *Propionibacterium acnes* sintetiza moléculas que provocan enrojecimiento e inflamación, además de producir diversas enzimas que degradan el sebo para formar moléculas irritantes que reagudizan la inflamación. Los andrógenos, unas hormonas masculinas presentes tanto en el hombre como en la mujer, estimulan la hipertrofia de las glándulas sebáceas y la producción de sebo (durante la pubertad), lo que podría provocar obstrucciones que evolucionarían hacia acné. Los **estrógenos,** unas hormonas femeninas, se asocian a una mejora del acné en las chicas. El ciclo menstrual femenino obedece a fluctuaciones de las concentraciones de estrógenos, por lo que el acné puede mejorar y, posteriormente, empeorar conforme avanza dicho ciclo. Asimismo, se ha propuesto la existencia de factores hereditarios en el desarrollo del acné, aunque no se han identificado aún.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Uñas

Las **uñas (placas ungueales)** (fig. 14.5) se componen de placas gruesas de queratina dura y se hallan en la falange distal de los dedos. La placa ungueal, localizada sobre el **lecho ungueal,** se desarrolla a partir de células de la **matriz ungueal** situadas en esa región de la **raíz ungueal** por debajo del **pliegue ungueal proximal,** un repliegue sobre la epidermis. El estrato córneo del pliegue ungueal, denominado **eponiquio (cutícula),** recubre la **lúnula,** la región blanquecina de la placa de la uña. En los **laterales de la placa ungueal,** la epidermis se dobla para formar las **paredes laterales de la uña,** en los que cada uña se delimita por una depresión longitudinal, el **surco ungueal.** La epidermis se pliega bajo el extremo libre de la placa y su estrato córneo da lugar al **hiponiquio,** similar a la cutícula. El crecimiento de las uñas de los dedos es muy lento, de unos 2 mm mensuales, y el de las de los pies es aún más lento.

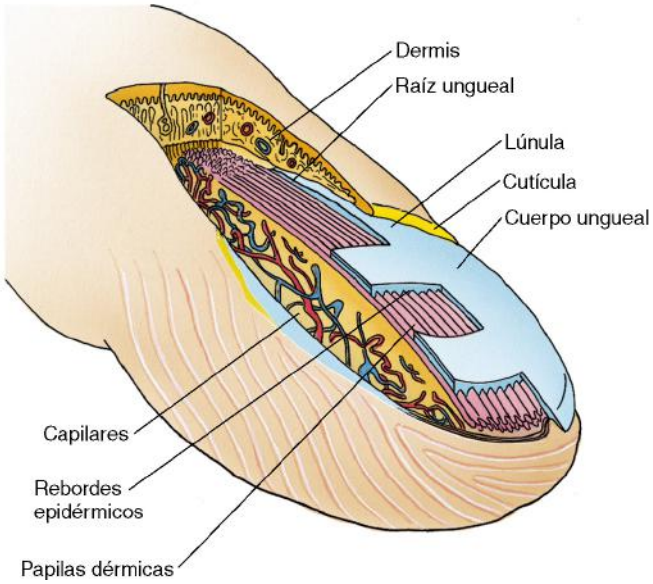


Figura 14.5 Estructura de la uña del dedo gordo de la mano. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 343.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **onicomicosis** es una micosis frecuente que afecta preferentemente a adultos y, especialmente, ancianos. Se manifiesta con engrosamiento, decoloración, deformación o fractura de las uñas. Es más frecuente en las uñas de los dedos de los pies. En ausencia de tratamiento, el roce de las uñas muy engrosadas con el calzado puede provocar dolor e inflamación.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

15 APARATO RESPIRATORIO

El aparato respiratorio –los pulmones y las vías respiratorias que conducen a ellos– distribuye oxígeno (O_2) a las células del organismo, de las que recoge dióxido de carbono (CO_2). La realización de estas funciones por parte del aparato respiratorio depende de:

- La **ventilación (respiración),** la cual impulsa el aire hacia los pulmones y desde ellos
- La **respiración externa,** que consiste en el intercambio del O_2 inhalado por el CO_2 liberado por las células
- **Transporte de O_2** a las células y recogida de **CO_2**
- **Respiración interna,** es decir, el intercambio de O_2 por CO_2 en el compartimento citoplásmico.

TÉRMINOS CLAVE

- **Cavidad nasal**
- **Epitelio olfatorio**
- **Porción conductora del aparato respiratorio**
- **Epitelio respiratorio**
- **Árbol bronquial**
- **Porción respiratoria del aparato respiratorio**
- **Alvéolo**
- **Intercambio gaseoso**

La ventilación y la respiración externa tienen lugar dentro de los confines del aparato respiratorio; el transporte de O_2 y la recogida de CO_2 corresponden al aparato circulatorio, y la respiración interna es un proceso que tiene lugar en todas las células vivas. El funcionamiento adecuado del aparato respiratorio se basa en el suministro de aire por la **porción conductora** a la **porción respiratoria,** en la que ocurre el intercambio gaseoso (respiración externa).

Porción conductora del aparato respiratorio

La **porción conductora del aparato respiratorio** engloba la cavidad nasal, la boca, la nasofaringe, la faringe, la laringe, la tráquea, los bronquios primarios, los bronquios secundarios, los bronquíolos y los bronquíolos terminales. La presencia de elementos de tejido óseo, cartilaginoso y conjuntivo fibroelástico mantiene la permeabilidad de este sistema de conductos. El diámetro de los conductos disminuye conforme se ramifican y aproximan a la porción respiratoria, si bien su número aumenta; el diámetro del área transversal *aumenta* en los niveles más profundos, lo que da lugar a una *disminución* de la velocidad del flujo aéreo a medida que el aire inspirado se acerca a su destino final, el alvéolo. De igual modo, la velocidad de salida del aire espirado se incrementa conforme se aproxima a las narinas y los labios.

La **cavidad nasal** comienza en las **narinas** y finaliza en la **coana;** el **tabique nasal** óseo y cartilaginoso la divide en dos mitades.

- Su **porción anterior** está tapizada con piel delgada (tabla 15.1) con vibrisas, las cuales filtran la materia particulada de gran tamaño presente en el aire inspirado.
- La **porción posterior** de la cavidad nasal se reviste de un epitelio cilíndrico seudoestratificado en el que abundan las células caliciformes (v. tabla 15.1). El tejido conjuntivo subyacente posee una red profusa de sinusoides de gran tamaño, glándulas seromucosas y numerosas células linfoides y anticuerpos.
- La **región olfatoria,** situada en la cara posterosuperior de la cavidad nasal, presenta una coloración amarillenta y alberga el epitelio olfatorio encargado de captar los olores (fig. 15.1). El epitelio olfatorio se compone de células basales, sustentaculares y olfatorias.
  - Las **células basales** son células regenerativas pequeñas de dos tipos: **horizontales,** que dan lugar a las siguientes, y **globosas,** las cuales se dividen para originar células sustentaculares y olfatorias.
  - Las **células sustentaculares** fabrican el pigmento amarillo que confiere esta coloración al epitelio olfatorio. Estas células crean complejos de unión con otras células sustentaculares y olfatorias cercanas, y prestan apoyo físico y aislamiento eléctrico a las células olfatorias. La vida media de este tipo celular es de 12 meses.
  - Las **células olfatorias,** neuronas bipolares del nervio craneal I (nervio olfatorio), se ocupan de la percepción de los olores. Sus dendritas se extienden para formar un pequeño bulbo, la vesícula olfatoria, de la que parten cilios olfatorios inmóviles hacia la capa mucosa de la cavidad nasal. El axonema de los cilios posee la configuración de nueve dobletes alrededor de dos microtúbulos sencillos centrales, aunque en su porción distal se convierten en nueve

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 15.1 CARACTERÍSTICAS DEL APARATO RESPIRATORIO

División	Región	Sostén	Glándulas	Epitelio	Tipos celulares	Otros rasgos
Conductora extrapulmonar	Vestíbulo nasal	Cartílago hialino	Glándulas sebáceas y sudoríparas	Estratificado escamoso queratinizado	Epidermis	Vibrisas
	Cavidad nasal: respiratoria	Cartílago hialino y hueso	Glándulas seromucosas	Respiratorio	Basales, caliciformes, ciliadas, en cepillo, serosas, SNED	Tejido de tipo eréctil
	Cavidad nasal: olfatoria	Hueso	Glándulas de Bowman	Olfatorio	Olfatorias, sustentaculares, y basales	Vesícula olfatoria
Conductora extrapulmonar	Nasofaringe	Músculo esquelético	Glándulas seromucosas	Respiratorio	Basales, caliciformes, ciliadas, en cepillo, serosas, SNED	Amígdalas faríngeas y trompas de Eustaquio
	Laringe	Cartílagos hialino y elástico	Glándulas mucosas y seromucosas	Respiratorio y estratificado escamoso no queratinizado	Basales, caliciformes, ciliadas, en cepillo, serosas, SNED	Epiglotis, pliegues vocales y pliegues vestibulares
	Tráquea y bronquios primarios	Cartílago hialino y TC colagenoso irregular denso	Glándulas mucosas y seromucosas	Respiratorio	Basales, caliciformes, ciliadas, en cepillo, serosas, SNED	Anillos en C y músculo traqueal (músculo liso) en adventicia
Conductora intrapulmonar	Bronquios secundarios (intrapulmonares)	Cartílago hialino y músculo liso	Glándulas seromucosas	Respiratorio	Basales, caliciformes, ciliadas, en cepillo, serosas, SNED	Placas de cartílago hialino y dos bandas de músculo liso en espiral
	Bronquíolos (primarios)	Músculo liso	Ausentes	Cilíndrico simple a cúbico simple	Células ciliadas y células de Clara (y algunas células caliciformes en los bronquíolos más grandes)	<1 mm de diámetro; conducen aire a los lóbulos; dos bandas de músculo liso en espiral
	Bronquíolos terminales	Músculo liso	Ausentes	Cúbico simple	Algunas células ciliadas y numerosas células de Clara (en ausencia de células caliciformes)	<0,5 mm de diámetro; conducen aire a los ácinos; algunas fibras de músculo liso
Respiratoria	Bronquíolos respiratorios	Algunas fibras de músculo liso y fibras de colágeno	Ausentes	Cúbico simple y escamoso simple muy atenuado	Algunas células cúbicas ciliadas, células de Clara y neumocitos de tipos I y II	Alvéolos en paredes; los alvéolos poseen esfínteres de músculo liso en sus orificios
	Conductos alveolares	Fibras de colágeno de tipo III (reticulares) y esfínteres de músculo liso de alvéolos	Ausentes	Escamoso simple muy atenuado	Neumocitos de tipos I y II de alvéolos	Carecen de paredes propias, tan solo una secuencia linear de alvéolos
	Sacos alveolares	Fibras de colágeno de tipo III y fibras elásticas	Ausentes	Escamoso simple muy atenuado	Neumocitos de tipos I y II	Agregados de alvéolos
	Alvéolos	Fibras de colágeno de tipo III y fibras elásticas	Ausentes	Escamoso simple muy atenuado	Neumocitos de tipos I y II	200 µm diámetro; poseen macrófagos alveolares

SNED, sistema neuroendocrino difuso; TC, tejido conjuntivo.
Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, pp 346–347.*

microtúbulos sencillos que rodean al par de microtúbulos sencillos centrales. El extremo contrario del cuerpo de estas células corresponde a su axón, el cual contacta con los de otras células olfatorias para asociarse en fibras nerviosas olfatorias que atraviesan la placa cribiforme y establecen sinapsis con células del bulbo olfatorio.

La **lámina propia** vascularizada está dotada de elementos linfáticos y **glándulas de Bowman** que secretan un líquido seroso que contiene la proteína de unión a moléculas odoríferas, IgA y compuestos antimicrobianos.

HISTOFISIOLOGÍA DE LA CAVIDAD NASAL

La mucosa nasal muy vascularizada alberga numerosas glándulas que sintetizan mucosidad y un líquido seroso que mantiene húmeda la superficie epitelial.

- La mucosidad atrapa la materia particulada suspendida en el aire inspirado.
- Los cilios de las células cilíndricas del epitelio seudoestratificado arrastran la mucosidad y las partículas atrapadas en ella hacia la porción posterior de la faringe, en las que serán eliminadas.
- La profusa red vascular establece un mecanismo de flujo contracorriente que humidifica y calienta el aire inspirado.
- Los elementos linfoides presentes en la lámina propia capturan alérgenos y antígenos con el fin de eliminar todas las moléculas exógenas, aunque con frecuencia inducen síntomas asociados a la rinitis alérgica y el resfriado.

La percepción de olores por el epitelio olfatorio (v. fig. 15.1) aporta la mayoría de la información utilizada para discernir sabores. No se conoce bien el mecanismo en el que se basa la diferenciación olfatoria, aunque podría parecerse al sistema inmunitario, de tal modo que las **sustancias olorosas** –moléculas que se disuelven en la mucosidad– se unen a **receptores de olor** localizados en la superficie de los cilios olfatorios.

- La unión de las sustancias olorosas al número necesario de moléculas receptoras provoca la despolarización de la membrana de la célula olfatoria; el **potencial de acción** así generado viaja a lo largo de su axón para estimular a agregados de **células mitrales** en unas regiones pequeñas, llamadas **glomérulos,** situadas en el seno del **bulbo olfatorio**.
- El millar de glomérulos localizados en el bulbo olfatorio reciben información procedente de unas 2.000 neuronas olfatorias.
- Las permutaciones y las combinaciones de posibles datos aferentes hacen posible el reconocimiento de 10.000 olores diferentes, lo que supone que cada glomérulo participa en el reconocimiento de muchos aromas distintos.
- El abundante líquido procedente de las glándulas de Bowman se mueve por acción de los cilios olfatorios y arrastra con rapidez las sustancias olorosas, lo que impide la generación de varias respuestas por una sola sustancia olorosa.

LARINGE

La **laringe** es un conducto musculocartilaginoso corto que forma parte de la porción conductora del aparato respiratorio y se dispone entre la faringe y la tráquea. Se ocupa de la fonación e impide la entrada de alimentos o líquido en el aparato respiratorio durante la deglución.

- La laringe consta de varios cartílagos que se conectan entre sí mediante ligamentos y músculo esquelético extrínseco e intrínseco.
- La **entrada,** el orificio superior de la laringe, se recubre de la **epiglotis,** es una solapa cartilaginosa que permanece abierta durante la fonación y la respiración y se cierra en el transcurso de la deglución.

En la luz de la laringe aparecen dos tipos de pliegues:

- Los **pliegues vestibulares** superiores, que son inmóviles
- Los **pliegues vocales** inferiores, formados por tejido conjuntivo elástico denso regular, el **ligamento vocal,** y el **músculo vocal** asociado; ambos ayudan a los demás músculos intrínsecos a modificar la tensión de los ligamentos vocales y moverlos en sentido medial, lo que reduce la anchura de la **hendidura glótica,** el espacio comprendido entre los pliegues vocales derecho e izquierdo.

La salida forzada del aire exhalado junto a los pliegues vocales hace que vibren para generar un **sonido** que, al ser modulado por la lengua y los labios, crea el **habla.** La longitud del pliegue vocal y el grado de tensión al que está sometido controla el tono del sonido; de este modo, el tono del sonido producido será más agudo cuanto más corto sea el pliegue y mayor la tensión en la cuerda vocal.

Las caras superiores de los pliegues vocales y la epiglotis se recubren de **epitelio escamoso estratificado no queratinizado,** mientras que las porciones restantes se tapizan con **epitelio cilíndrico seudoestratificado ciliado.** Los cilios de las células cilíndricas que integran este epitelio transportan la mucosidad hacia la faringe, donde será eliminada.

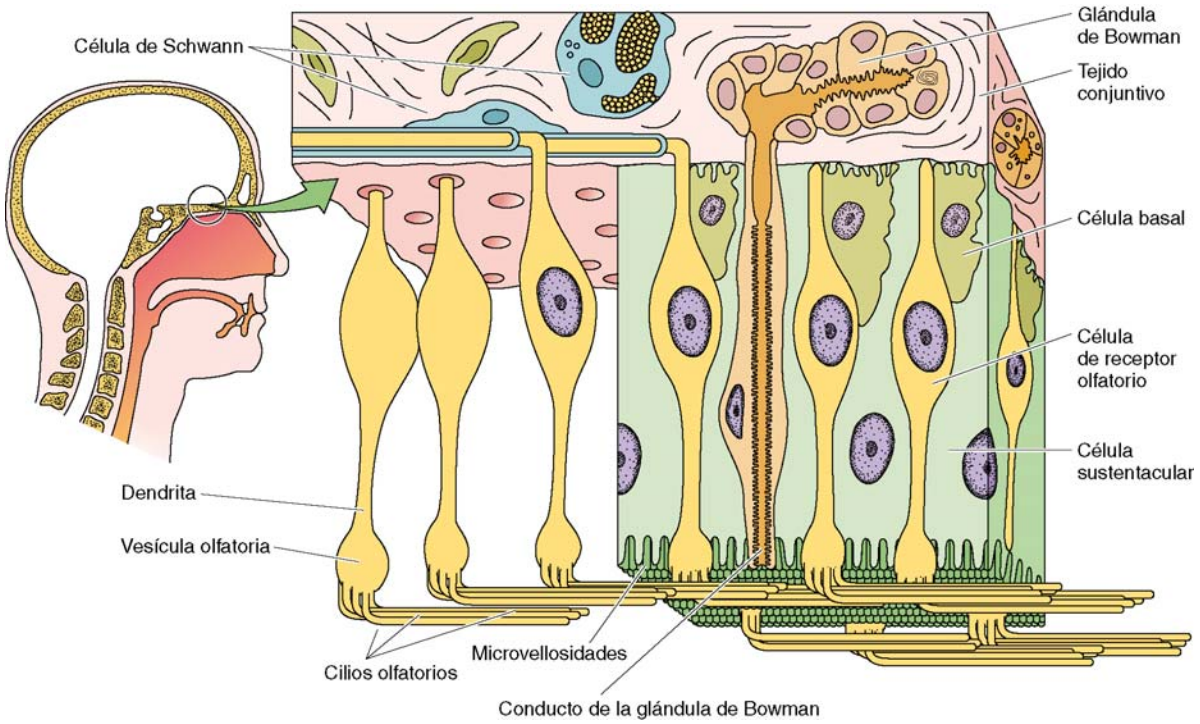


Figura 15.1 El epitelio olfatorio y las células que lo integran –células basales, células sustentaculares y células olfatorias–. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 348.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Un problema frecuente de muchas personas es el sangrado nasal **(epistaxis)**. En la población pediátrica, esta entidad suele obedecer a la sequedad nasal, mientras que en el adulto puede alertar acerca de un aumento de la presión arterial. Suele localizarse en la región anteroinferior del tabique nasal **(área de Kiesselbach),** una zona muy vascularizada. La aplicación de presión o el empaquetamiento de la cavidad nasal con algodón pueden detener la hemorragia. Los pacientes con una hemorragia persistente, recurrente o intensa han de someterse a una evaluación médica.

La lámina propia del epitelio respiratorio que recubre los cornetes contiene plexos venosos extensos, los **cuerpos tumefactos.** Cada 20-30 min, los cuerpos tumefactos de un lado de la fosa nasal se rellenan de sangre, lo cual ocasiona una ligera distensión de la mucosa que impide el flujo aéreo. El aire pasa a través de la fosa nasal contralateral. Este ciclo conserva la humedad de la mucosa respiratoria.

La **laringitis** aguda o crónica es una inflamación de la laringe debida a su utilización excesiva, su irritación o la infección de los pliegues vocales (la mucosa que recubre las cuerdas vocales). Por lo general, los pliegues se abren y cierran con suavidad para generar sonidos conforme vibran al pasar el aire a través de ellas. En la laringitis, los pliegues vocales se inflaman o irritan, de modo que los sonidos producidos son roncos debido a la tumefacción. La mayoría de los casos de laringitis derivan de infecciones víricas transitorias o esfuerzos vocales y no se consideran graves. Algunas veces, la ronquera persistente refleja la existencia de una alteración de base más importante.

La materia particulada o los agentes irritantes presentes en el aire inhalado inducen el **reflejo tusígeno** en las vías respiratorias superiores, como la tráquea y los bronquios. La inhalación de un gran volumen de aire pone en marcha este reflejo. La inhalación se sigue del cierre de la glotis y la epiglotis, al que sucede una contracción potente de los músculos implicados en la exhalación (músculos abdominales e intercostales) y, a continuación, la apertura inmediata de la glotis y la epiglotis. Este último suceso permite la entrada rápida de aire (cuya velocidad puede alcanzar 150 km/h) que expulsa al agente irritante de las vías respiratorias superiores.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRÁQUEA

La **tráquea** es un tubo de 12 cm de longitud que se mantiene permeable gracias a la presencia de 10 a 12 anillos de cartílago hialino en forma de C, los **anillos en C,** que refuerzan su estructura. La disposición de estos anillos es tal que su porción cerrada está orientada hacia la porción anterior; cada anillo posee su propio pericondrio. Los pericondrios de los anillos en C vecinos se conectan entre sí por medio de tejido conjuntivo fibroelástico. Los extremos abiertos, orientados hacia la cara posterior, se conectan entre sí por músculo liso, el **músculo traqueal,** el cual se contrae para reducir la luz de este conducto y acelerar el flujo de aire a través de este tubo. La luz de la tráquea presenta una morfología similar a la letra D. La tráquea está formada por tres capas: la mucosa interna, la submucosa intermedia y la adventicia externa. La **mucosa** traqueal se compone de un **epitelio respiratorio,** tejido conjuntivo subepitelial (lámina propia) y una gruesa capa de fibras elásticas que separa la mucosa de la submucosa. El **epitelio respiratorio,** el cual corresponde a un epitelio cilíndrico ciliado seudoestratificado (fig. 15.2), contiene células caliciformes, células cilíndricas ciliadas, células basales, células en cepillo, células serosas y células del sistema neuroendocrino difuso (SNED). Estas células se disponen sobre la membrana basal, aunque no todas alcanzan la luz.

- Aproximadamente una tercera parte de las células de este epitelio son **células caliciformes** (fig. 15.3), unas glándulas unicelulares que fabrican la secreción viscosa denominada **mucinógeno,** que se almacena en vesículas secretoras en la región apical dilatada de su citoplasma, llamada **teca.** La mayoría de los orgánulos, como el núcleo, se concentra en la porción basal delgada, el **tallo.** El mucinógeno se hidrata al ser secretado a la luz de la tráquea y se convierte en **mucina.** La mucina se mezcla con materia particulada en la luz a formar la **mucosidad.**
- El número de **células cilíndricas ciliadas** es equivalente al de células caliciformes. Estas células alargadas poseen un gran número de cilios que impulsan la mucosidad presente en la luz de la tráquea hacia la laringe.
- Las **células basales** son unas células indiferenciadas cortas; representan algo menos del 30% del contenido celular del epitelio respiratorio. Estas células sufren divisiones mitóticas para sustituir a las células caliciformes, las células ciliadas y las células en cepillo senescentes y muertas.
- Las **células en cepillo,** también llamadas células con gránulos pequeños, constituyen una proporción inferior al 3% del contenido celular total de dicho epitelio. Estas células estrechas pueden representar células caliciformes que han liberado el **mucinógeno** o bien desempeñar una función **neurosensorial** a través de las microvellosidades largas que se extienden hacia la luz de la tráquea.
- La población de **células serosas** es semejante a la de las células en cepillo. Se trata de células cilíndricas que contienen gránulos secretores apicales cargados de un líquido seroso de función desconocida.
- Las **células SNED** suponen alrededor del 3% de la población celular. Se encargan de fabricar y secretar hormonas paracrinas o endocrinas como respuesta a estímulos tales como la hipoxia. Con cierta frecuencia están inervadas y el complejo formado por la fibra nerviosa y la célula SNED recibe el nombre de **cuerpo neuroepitelial pulmonar,** el cual puede activar a ciertas neuronas del centro respiratorio del hipotálamo en condiciones de hipoxia.

La **lámina propia** de la tráquea es un tejido conjuntivo fibroelástico que alberga células linfoides y glándulas serosas y mucosas que vierten su contenido a la luz. La capa externa de la lámina propia, una gruesa **lámina elástica,** separa la mucosa y la submucosa.

La **submucosa** se compone de tejido conjuntivo fibroelástico denso irregular muy vascularizado. En ella abundan las glándulas seromucosas y los elementos linfoides. Los anillos C de la tráquea se localizan en el tejido conjuntivo fibroelástico de la **adventicia.** Esta capa externa une la tráquea a las estructuras circundantes, como el esófago.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La exposición crónica a agentes irritantes, como humo de cigarrillos o polvo de carbón, puede provocar alteraciones en el epitelio respiratorio, un trastorno conocido como **metaplasia.** De este modo, en lugar de aparecer un epitelio cilíndrico seudoestratificado ciliado, la altura de las células ciliadas es mucho menor, la población de las células caliciformes se expande y se fabrica una mayor cantidad de mucosidad para eliminar los compuestos irritantes. Sin embargo, la disminución del número de células ciliadas dificulta la eliminación de la mucosidad, lo que potencia la congestión. Por otra parte, las glándulas seromucosas de la lámina propia y la submucosa se hipertrofian y secretan cantidades mayores de sus productos. El epitelio respiratorio recupera su morfología normal al modificarse las condiciones ambientales y desaparecer los compuestos irritantes.

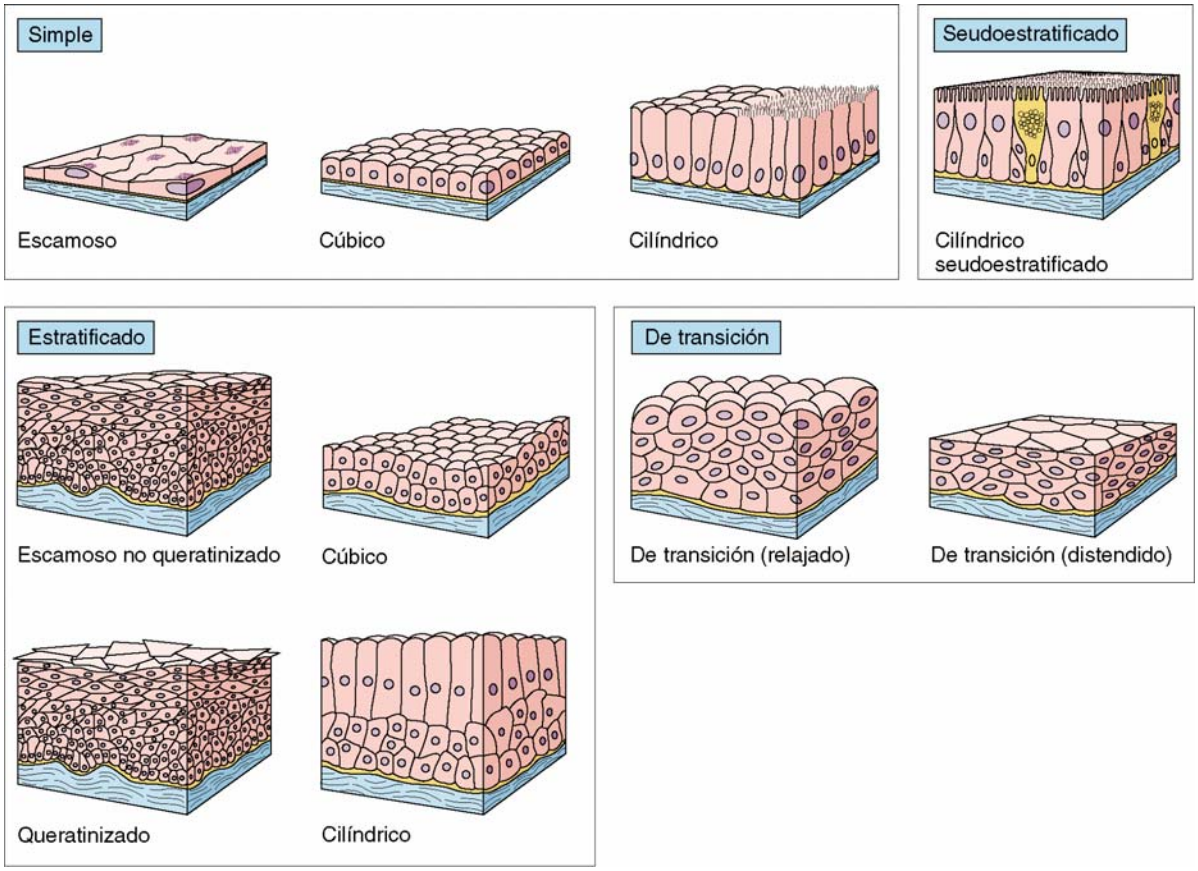


Figura 15.2 Tipos de epitelio. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 87.*)

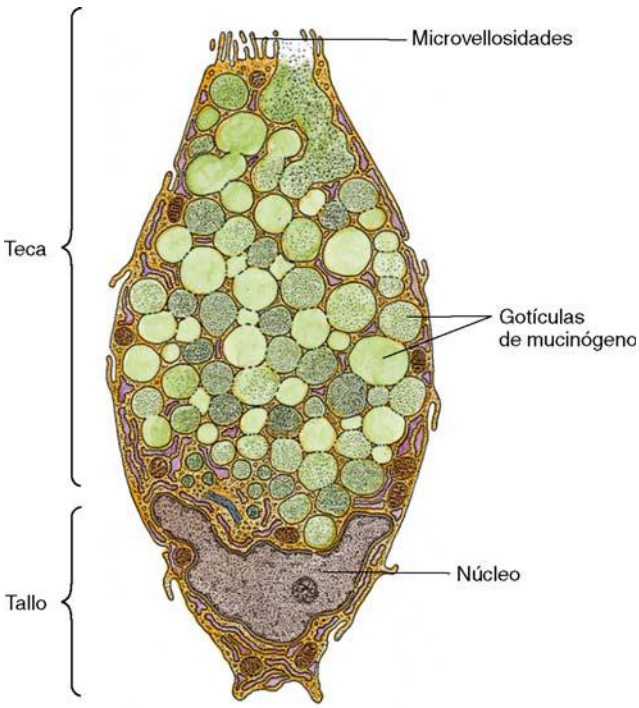


Figura 15.3 Esquema de la ultraestructura de una célula caliciforme. (Tomado *de Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, Saunders, 1971.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ÁRBOL BRONQUIAL

La bifurcación de la tráquea indica el comienzo del **árbol bronquial,** la porción conductora del aparato respiratorio, que comprende desde los pulmones hasta los bronquíolos terminales. El diámetro de las ramas del árbol bronquial disminuye a medida que se ramifican, su número aumenta y, como se ha señalado anteriormente, el área transversal total también lo hace, lo que ralentiza el flujo de aire exhalado. El árbol bronquial engloba los bronquios primarios, los bronquios secundarios y terciarios, los bronquíolos y los bronquíolos terminales (fig. 15.4). Es preciso añadir algunas consideraciones generales acerca de la histología del árbol bronquial a medida que se ramifica desde los bronquios primarios hacia los bronquíolos terminales:

- Disminuye el tamaño del cartílago y las glándulas.
- Disminuyen la proporción de células caliciformes y el espesor del epitelio.
- Aumenta la cantidad de tejido elástico y músculo liso con relación al grosor de la pared.

La tráquea se bifurca en los **bronquios primarios (extrapulmonares),** similares a este tubo si se exceptúan sus menores diámetro y espesor de la pared. El bronquio primario izquierdo es menos recto que el derecho y también se bifurca. El bronquio derecho se divide en tres ramas antes de penetrar en el parénquima pulmonar para convertirse en los bronquios intrapulmonares (secundarios). Cada ramificación de los bronquios primarios izquierdo y derecho pertenece a uno de los cinco lóbulos pulmonares.

Los **bronquios secundarios (bronquios intrapulmonares, bronquios lobulares)** son similares a los primarios, si bien el cartílago hialino de refuerzo no presenta una morfología en C. Se compone, por el contrario, de pequeñas piezas cartilaginosas que rodean la luz circular, lo que confiere una morfología redondeada a la luz en un corte transversal.

- El cartílago no presenta brazos abiertos orientados hacia la superficie posterior, por lo que el músculo liso migra hacia la luz para asentarse en la zona de contacto de la lámina propia y la submucosa en forma de dos capas espirales.
- La adventicia fibroelástica presenta fibras elásticas que irradian desde esta capa para adoptar una disposición más o menos perpendicular a una tangente a la superficie de contacto con la pared del bronquio secundario.
- Estas fibras elásticas se unen a otras procedentes de otras porciones del parénquima pulmonar.

En el pulmón, los bronquios secundarios se ramifican para formar **bronquios terciarios (segmentarios),** cada uno de los cuales conduce a 1 de los 10 **segmentos broncopulmonares,** de tamaño relativamente grande, de cada pulmón. Conforme se subdividen, estos bronquíolos terciarios dan lugar a conductos cilíndricos de tamaño decreciente, en cuyas paredes llega a desaparecer el cartílago hialino, y poseen una cantidad mayor de células de músculo liso con relación al espesor de sus paredes que se disponen en dos haces en forma de hélice. El bronquio menor de los bronquios secundarios se ramifica para convertirse en bronquíolos en los **lóbulos pulmonares,** pequeñas subdivisiones de un segmento broncopulmonar.

Una definición útil, aunque no disfruta de aceptación generalizada, de un **bronquíolo** lo considera un conducto de diámetro menor de 1 mm que conduce aire a un solo lóbulo pulmonar. Los bronquíolos:

- Carecen de cartílago en sus paredes
- Poseen una envoltura relativamente gruesa de músculo con relación al grosor de sus paredes
- Presentan fibras elásticas procedentes del tejido conjuntivo que envuelven los haces de músculo liso de tal modo que:
  - Se encuentran en una posición más o menos perpendicular a una tangente situada en la zona de contacto con la pared del bronquíolo
  - Establecen contacto con otras fibras elásticas de distinto origen, lo que tensa el perímetro del bronquíolo y mantiene su permeabilidad
- Carecen de glándulas en la lámina propia
- Poseen un revestimiento de epitelio cilíndrico simple a epitelio cúbico simple ciliado
- Carecen de células caliciformes en el revestimiento epitelial de los bronquíolos de menor calibre
- Contienen **células de Clara** cilíndricas, que aparecen en los bronquíolos de cualquier calibre, y:
  - Secretan una sustancia surfactante que ayuda a mantener la permeabilidad bronquiolar
  - Destruyen toxinas inhaladas y actúan como células indiferenciadas en la regeneración del epitelio

Los bronquíolos se ramifican en **bronquíolos terminales** (v. fig. 15.4), que representan los segmentos más pequeños de la porción conductora del aparato respiratorio (diámetro $< 0{,}5$ mm), cada uno de los cuales se dirige a un lóbulo pulmonar, el **ácino pulmonar.** Los bronquíolos terminales son similares a los bronquíolos, si bien su diámetro es notablemente menor y están tapizados por un epitelio simple formado por células cilíndricas (algunas de ellas, ciliadas) y células de Clara. La delgada lámina propia se rodea de varias células de músculo liso; las fibras elásticas provenientes de la pared de tejido elástico conjuntivo fibroelástico mantienen la permeabilidad del tubo. Los bronquíolos terminales dan lugar a bronquíolos respiratorios.

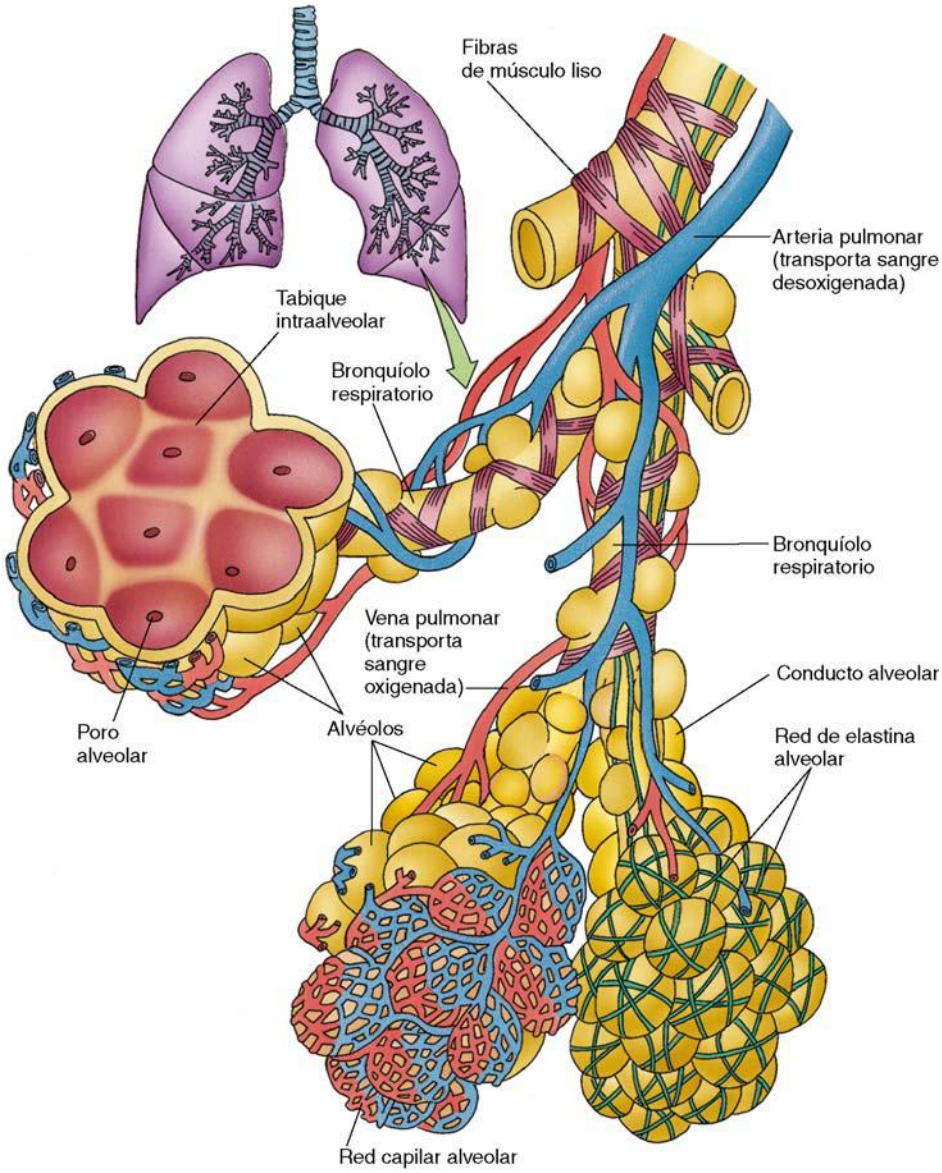


Figura 15.4 Conductos del aparato respiratorio. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p. 355.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Porción respiratoria del aparato respiratorio

La **porción respiratoria del aparato respiratorio** se compone de bronquíolos respiratorios, conductos alveolares, sacos alveolares y alvéolos. Los **bronquíolos respiratorios** (fig. 15.5) son similares a los bronquíolos terminales si se exceptúa la presencia de algunos alvéolos que se expanden desde sus paredes para llevar a cabo el intercambio gaseoso, el cual no puede ocurrir en los bronquíolos terminales. Los bronquíolos respiratorios se subdividen para formar los **conductos alveolares** (v. fig. 15.5), que representan una secuencia lineal de alvéolos que se ramifican para originar un gran número de nuevos conductos alveolares.

- Cada uno de estos conductos alveolares termina en un saco ciego integrado por dos o tres grupos de alvéolos.
- Cada uno de estos grupos recibe el nombre de **saco alveolar.**
- El espacio aéreo del que provienen estos grupos se denomina **atrio.**
- Los conductos alveolares, los sacos alveolares y los alvéolos poseen una lámina basal y mantienen la permeabilidad a través de fibras elásticas delgadas que se unen a los escasos elementos del tejido conjuntivo de estas estructuras y a otras fibras elásticas vecinas.

Los **alvéolos** (v. fig. 15.5) son unos pequeños espacios aéreos tapizados por dos tipos de células: **neumocitos de tipo I muy atenuados (células alveolares de tipo I)** y **neumocitos de tipo II (células septales)**. La delgada pared del alvéolo hace posible el intercambio de O_2 y CO_2. El orificio de cada alvéolo se rodea de células de músculo liso y fibras reticulares circundantes con el fin de controlar su diámetro. Se calcula que existen unos 300 millones de alvéolos en ambos pulmones, cada uno de los cuales tendría alrededor de 0,002 mm^3, lo que supondría una superficie total de 140 m^2 dedicada al intercambio de O_2 y CO_2.

- Los **neumocitos de tipo I** son células muy atenuadas que representan una proporción mayor del 95% de la superficie alveolar. La mayoría de sus orgánulos se concentran en el área perinuclear, mientras que el resto de la célula tiene unos 80 nm de diámetro y contiene, fundamentalmente, citoplasma líquido. Los neumocitos de tipo I vecinos establecen uniones oclusivas entre sí para evitar el paso de líquido extracelular del tejido conjuntivo interalveolar al alvéolo.
- Los **neumocitos de tipo II** (fig. 15.6) son células cúbicas que solamente constituyen el 5% de la superficie alveolar a pesar de ser más abundantes que los de tipo I. Estas células albergan **cuerpos laminares** que liberan a la luz del alvéolo en forma de **surfactante pulmonar,** una sustancia formada por dipalmitoil fosfatidilcolina y las apoproteínas surfactantes SP-A, SP-B, SP-C y SP-D, que recubre la pared del espacio aéreo alveolar y reduce la tensión superficial para potenciar la permeabilidad alveolar. Además de sintetizar y reabsorber el surfactante de manera continua, estas células pueden también dividirse para originar nuevos neumocitos de tipos I y II.

El espacio comprendido entre dos alvéolos vecinos se denomina **tabique interalveolar;** se trata de una estructura delgada y **continua** de tejido conjuntivo irrigada por **numerosos capilares** (v. figs. 15.5 y 15.6) que confiere cierta estabilidad a estos delicados elementos. Los tabiques albergan **monocitos,** procedentes de la médula ósea, los cuales pasan a la luz alveolar y se convierten en **macrófagos alveolares (células de polvo)** para fagocitar materia particulada y microorganismos que han logrado acceder al alvéolo a través del aire inhalado, además de surfactante con el fin de garantizar su recambio constante. Las células de polvo, cargadas con el material fagocitado, regresan al tabique interalveolar para abandonar el pulmón a través de las vías linfáticas o bien migran a lo largo del árbol bronquial para pasar a la faringe, donde serán eliminadas junto a la mucosidad al ser ingeridas o expectoradas.

Los tabiques interalveolares pueden ser muy estrechos y albergar solamente un capilar continuo cuya lámina basal se fusiona con la del neumocito de tipo I, o bien contener elementos capilares y conjuntivos, como células linfoides, fibroblastos, y macrófagos rodeados de fibras reticulares, fibras elásticas, sustancia fundamental y líquido extracelular. El intercambio de CO_2 presente en el alvéolo por O_2 de los capilares tiene lugar con mayor facilidad en la zona en la que el tabique alcanza un espesor más pequeño, llamada la **barrera hematogaseosa** (alveolocapilar), la cual consta de:

- Un endotelio capilar
- Láminas basales fusionadas del endotelio capilar y los neumocitos de tipo I
- Neumocitos atenuados de tipo I
- Surfactante

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)** es una combinación de trastornos pulmonares, entre los que figuran el enfisema y la bronquitis. El enfisema es una enfermedad crónica caracterizada por una destrucción alveolar que origina disnea; la bronquitis crónica es una entidad en la que la obstrucción bronquial impide la respiración. La EPOC crónica se manifiesta con tumefacción, inflamación, sibilancias, tos y reagudización de la disnea. Aunque puede debutar con síntomas leves, con el paso del tiempo reduce notablemente la calidad de vida y conduce a una insuficiencia respiratoria que provoca la muerte del paciente.

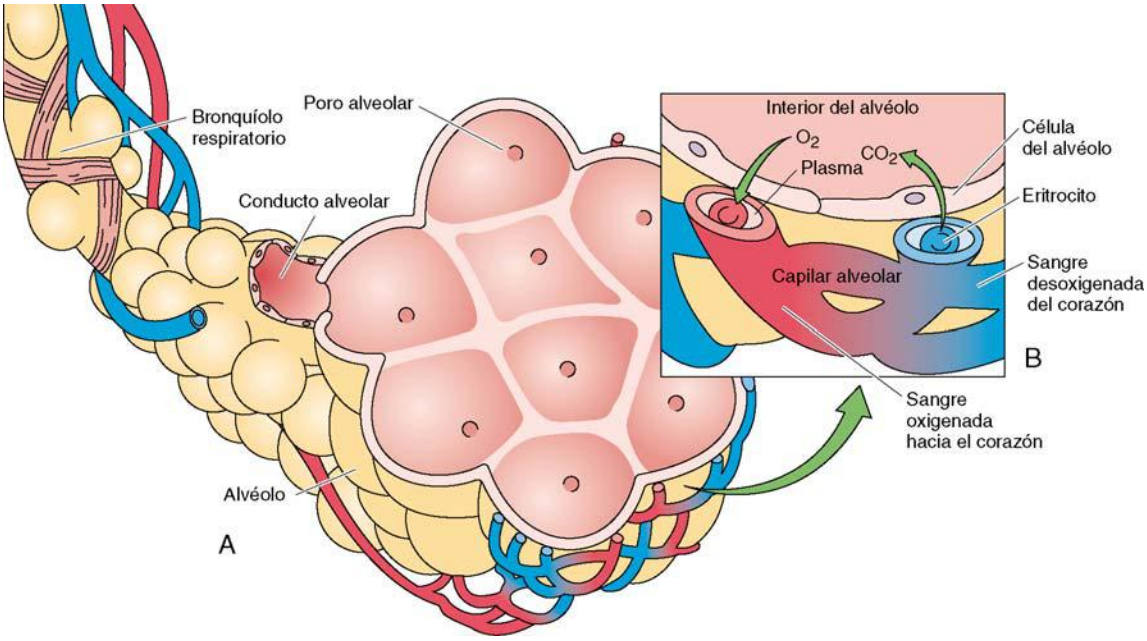


Figura 15.5 **A.** Bronquíolo respiratorio, conducto alveolar, saco alveolar y alvéolos. **B.** Relación entre un alvéolo y los capilares continuos. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 358.*)

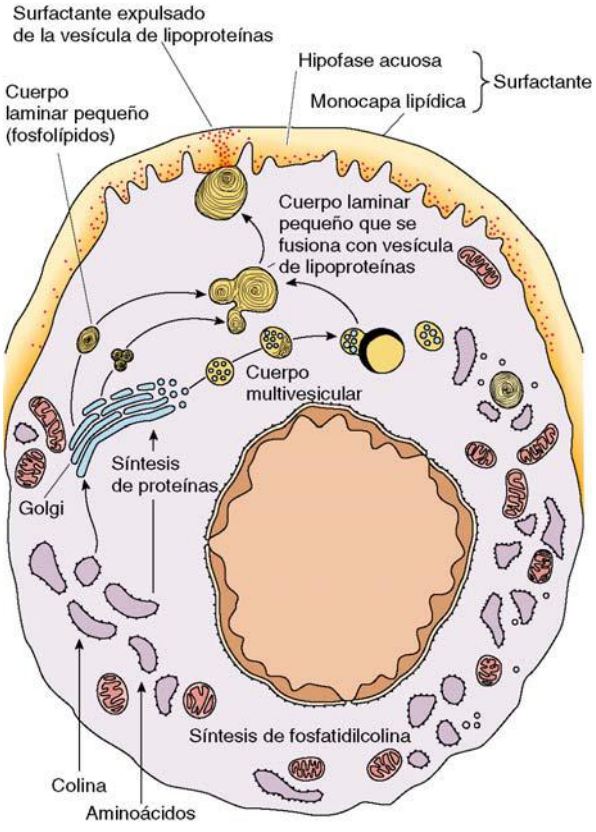


Figura 15.6 Neumocito de tipo II. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 361.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

INTERCAMBIO GASEOSO ENTRE TEJIDOS Y PULMONES

La respiración celular en el organismo se traduce en la formación de unos 200 ml de CO_2 por minuto que pasan a los capilares para ser transportados a los pulmones (fig. 15.7A y B), en los que se sustituirá por O_2. La presión parcial de CO_2 en los tejidos supera la de la sangre, de modo que este gas pasa a los capilares por difusión simple. La distribución de esos 200 ml de CO_2 que ingresan en los capilares cada minuto es la siguiente:

- 20 ml pasan a formar parte del plasma como gases disueltos.
- 40 ml se unen a la globina de la hemoglobina.
- 140 ml entran en el eritrocito, en el que la **anhidrasa carbónica** cataliza una reacción con agua cuyo producto final es H_2CO_3, el cual se disocia para originar H^+ y HCO_3^-. El ión bicarbonato difunde al plasma desde el citoplasma del eritrocito, como consecuencia de lo cual pasan iones Cl^- al citoplasma de estas células para compensar el desequilibrio iónico así creado, un proceso que recibe el nombre de **cambio de cloruro** (fig. 15.7C).

En los alvéolos pulmonares, la presión parcial del oxígeno es mayor que la de la sangre. Se produce, de nuevo, un intercambio de ambos gases por difusión simple, la cual no precisa de aporte energético. La liberación de CO_2 y la captación de O_2 tienen lugar del modo que se describe a continuación (fig. 15.7D):

- Los iones bicarbonato presentes en el plasma pasan al citoplasma del eritrocito, lo que supone la salida de iones cloruro desde este compartimento, un proceso inverso al descrito anteriormente (que representa otro cambio de cloruro).
- Se forma ácido carbónico como consecuencia de la unión de iones bicarbonato con iones H^+.
- El oxígeno ingresa en el citoplasma eritrocítico y se une a la porción hemo de la hemoglobina.
- La anhidrasa carbónica escinde el ácido carbónico para formar agua y CO_2.
- Los 200 ml de CO_2 que pasan a los capilares desde los tejidos cada minuto abandonan el torrente circulatorio, atraviesan la barrera hematogaseosa por difusión, ingresan en los espacios alveolares y se exhalan.

El **óxido nítrico (NO)** desempeña una función destacada en el intercambio gaseoso por su capacidad de unión a dos sitios diferentes de la molécula de la hemoglobina.

- En los tejidos, las células endoteliales liberan NO en el pulmón y este mediador se une a un sitio de la molécula de la hemoglobina; en los tejidos, el NO se libera y provoca la relajación del músculo liso de los vasos sanguíneos y, por ende, la dilatación del vaso, lo que facilita la salida del oxígeno.
- El NO ocupa el segundo sitio de unión de dicha molécula al unirse al lugar al que se asoció el oxígeno liberado; de este modo, el NO se transporta hacia los pulmones, donde se libera y pasa al espacio alveolar, de los que saldrá junto al dióxido de carbono.

MECANISMO DE VENTILACIÓN

Los procesos de **inhalación** y **exhalación** dependen de la relación anatómica de los pulmones, las membranas pleurales, las cavidades pleurales y las fibras elásticas del parénquima pulmonar. La pleura visceral, que se continúa con la pleura parietal en la base de cada pulmón, recubre a este órgano:

- La **pleura parietal** se adhiere a las paredes de la caja torácica y a los elementos de tejido conjuntivo del mediastino.
- La **pleura visceral** se adhiere a la superficie pulmonar.
- El espacio comprendido entre la pleura parietal y la pleura visceral es una cavidad serosa, la **cavidad pleural,** un espacio hueco lubricado por un líquido seroso transparente que reduce la fricción creada por el movimiento de los pulmones.

La contracción de la musculatura de la pared torácica y el diafragma (músculos respiratorios) facilita la **inhalación.** A medida que estos músculos se contraen en un proceso dependiente de energía, la caja torácica se expande y tracciona la pleura parietal adherida, de modo que aumenta el volumen de las cavidades pleurales y, por tanto, disminuye la presión en el interior de las mismas.

- En ese momento, la presión atmosférica es mayor que la de las cavidades pleurales, lo que provoca la entrada de aire en los pulmones.
- La entrada de aire en los pulmones distiende estos órganos, lo que incluye a las fibras elásticas, y reduce el volumen de las cavidades pleurales expandidas, lo que incrementa la presión en su seno.

La relajación de los músculos respiratorios favorece la **exhalación,** ya que permite:

- La recuperación de la longitud normal de las fibras elásticas distendidas
- El aumento de presión en el interior de las cavidades pleurales para expulsar el aire de los pulmones.

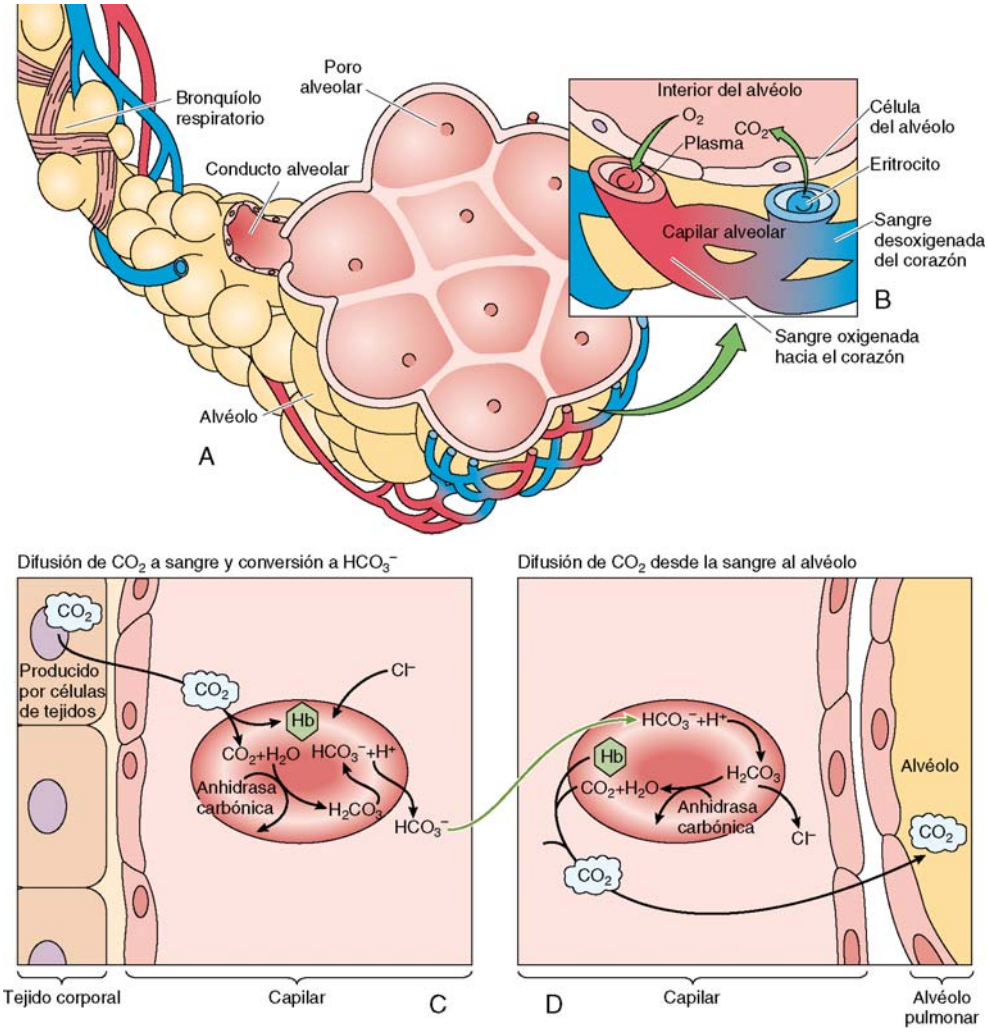


Figura 15.7 **A.** Bronquíolo respiratorio, conducto alveolar, saco alveolar y alvéolos. **B.** Relación existente entre un alvéolo y los capilares continuos. **C.** Captación de CO_2 de tejidos corporales por eritrocitos y plasma. **D.** Liberación de CO_2 por eritrocitos y plasma en el pulmón. (Compárese **A** con el conducto alveolar que aparece en la figura 15.4) (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 358.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Los pulmones de los pacientes con congestión pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva se encuentran congestionados debido a la presencia de sangre extravasada. Los eritrocitos acceden a los alvéolos, donde son fagocitados por los macrófagos alveolares. Estos macrófagos reciben el nombre de **células de insuficiencia cardíaca** cuando aparecen en el parénquima pulmonar y el esputo.

El **cáncer de pulmón** es la causa más frecuente de muerte debida al cáncer tanto en hombres como en mujeres en EE. UU. Se cobra un número mayor de vidas que todas las debidas al cáncer de colon, próstata y mama. Esta neoplasia maligna consiste en la proliferación celular incontrolada del parénquima pulmonar, lo que puede producir metástasis con invasión del tejido adyacente y otros sistemas orgánicos. La mayoría de los casos corresponde a **carcinomas pulmonares,** los cuales se desarrollan a partir de células epiteliales. Alrededor del 90% de los tumores pulmonares se vinculan con la exposición prolongada a humo de cigarrillos. Los síntomas más frecuentes son disnea, tos, hemoptisis y adelgazamiento. Se distinguen dos tipos principales de cáncer de pulmón: el carcinoma pulmonar microcítico, el cual es susceptible de tratamiento mediante quimioterapia, y el carcinoma pulmonar no microcítico, frente al cual está indicada la resección quirúrgica. A menudo, el tratamiento del carcinoma pulmonar microcítico incluye radioterapia radical.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

16 APARATO DIGESTIVO: CAVIDAD BUCAL

El aparato digestivo está formado por un conducto continuo y complejo que se ocupa de las funciones de la ingestión modificada, la deglución, la digestión, la absorción de nutrientes y líquido, y la eliminación de residuos no digeribles y gases. La porción glandular del aparato digestivo puede ser intramural o extramural.

TÉRMINOS CLAVE

- **Labios**
- **Dientes**
- **Desarrollo dental**
- **Tejidos que sustentan los dientes**
- **Lengua**
- **Corpúsculos gustativos**

Cavidad bucal

La **cavidad bucal (boca),** tapizada por un epitelio escamoso estratificado húmedo, se divide en dos espacios: el **vestíbulo** y la **cavidad bucal propiamente dicha.** El conjunto formado por el **tejido conjuntivo subepitelial** y el epitelio constituye la **mucosa bucal.**

- La mucosa recibe el nombre de **mucosa masticatoria** cuando está **queratinizada** o **paraqueratinizada** debido a la fricción; se localiza en las encías, el paladar duro y la porción dorsal de la lengua.
- En la mayor parte de la cavidad bucal aparece una **mucosa de revestimiento.**
- La superficie dorsal de la lengua y algunas zonas del paladar blando y la faringe poseen corpúsculos gustativos, por lo que se conoce como **mucosa especializada.**

Los pares de glándulas salivales mayores producen **saliva,** la cual contiene **amilasa salival,** los compuestos antimicrobianos **lactoferrina** y **lisozima,** e **IgA;** esta secreción colabora en el mantenimiento de la humedad en la cavidad bucal. Al comer, el flujo de saliva permite la transformación de los alimentos masticados en el **bolo alimentario,** que puede ser deglutido.

Labios

Cada labio (fig. 16.1A) posee tres superficies: la **cara cutánea** externa con folículos pilosos, la **zona bermellón** y la **cara mucosa** interna húmeda. Los capilares del aparato reticular alto de la zona bermellón se encuentran próximos a su superficie, lo que confiere una coloración rosada. La cara mucosa siempre está húmeda y presenta una mucosa de revestimiento con tejido conjuntivo muy vascularizado dotado de un gran número de **glándulas salivales menores** mucosas (y algunas serosas).

Dientes

El ser humano posee 20 **dientes deciduos** que se sustituyen por la **dentadura permanente.**

El diente (fig. 16.1B) es una estructura hueca con una **corona** recubierta de esmalte y una **raíz** rodeada de cemento que se unen en el **cuello.** La cavidad pulpar hueca se divide en el **conducto radicular** y la **cámara pulpar** que contiene la **pulpa;** se rodea de **dentina** mineralizada. La raíz se encuentra suspendida por el **ligamento periodontal (LPD)** de tejido conjuntivo colagenoso denso en el **alvéolo** óseo.

La pulpa posee un **núcleo central** neurovascular envuelto por tres capas concéntricas:

- La **zona rica en células**, que se rodea de
- La **zona pobre en células** y
- La zona más externa, la **capa odontoblástica.**

Un plexo de fibras nerviosas sensoriales, el **plexo de Raschkow,** que se encuentra en la zona de contacto del núcleo pulpar y la zona rica en células, conduce las sensaciones de dolor hacia el cerebro. Las fibras nerviosas y los vasos sanguíneos acceden a la pulpa a través del **agujero apical** del vértice radicular.

El **esmalte,** el tejido más duro del organismo, es un material traslúcido que envuelve la corona. Se compone de un 4% de matriz orgánica y un 96% de hidroxiapatita cálcica, el cual aparece en forma de cristales de gran tamaño recubiertos por una matriz orgánica (**enamelinas** y **tuftelinas**) que originan **bastones de esmalte (prismas de esmalte)**. Una célula especializada, el **ameloblasto,** sintetiza cada prisma; estas células mueren antes de que brote el diente, por lo que no se puede reparar el esmalte.

La **dentina,** de color amarillento, se halla en la corona y la raíz. Se compone de una matriz orgánica con fibras de colágeno de tipo I e hidroxiapatita cálcica (que representa de un 65 a un 70% de la misma). La elasticidad de la dentina confiere cierta protección al esmalte suprayacente frente a fracturas. La dentina

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

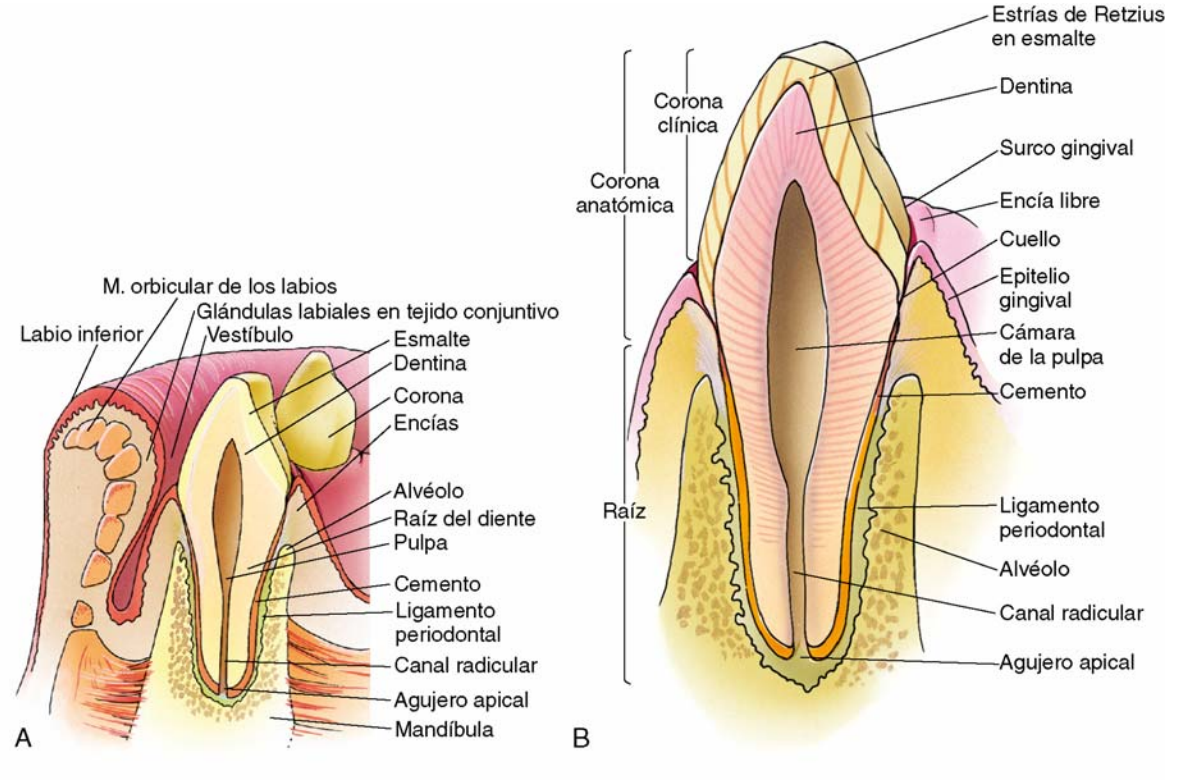


Figura 16.1 **A.** Representación de un diente *in situ,* en el que se aprecia el labio inferior, el vestíbulo y parte de la cavidad bucal. **B.** Diente y tejidos circundantes. El esmalte de la corona se encuentra con el cemento de la raíz en el cuello dental. La dentina se localiza en la corona y la raíz. (**A** y **B.** Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, pp 368 and 369.*)

es fabricada por los **odontoblastos,** cuyas **extensiones** largas ocupan espacios similares a túneles, los **túbulos dentinales,** en el seno de la dentina.

El **cemento,** formado por un 50-55% de matriz orgánica con fibras de colágeno de tipo I y agua y un 45-50% de hidroxiapatita cálcica, aparece exclusivamente en la raíz. En el cemento de la región apical de la raíz aparecen **lagunas** ocupadas por **cementocitos (cemento celular),** mientras que estas células no están presentes en el cemento de la coronal **(cemento acelular).** Ambos tipos de cemento se rodean de una monocapa de **cementoblastos,** encargados de sintetizar esta sustancia. Los **cementoclastos (odontoclastos)** se ocupan de la resorción del cemento.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

LABIO

La queilitis angular es un trastorno doloroso en el que las comisuras de los **labios** se resecan y agrietan; suele atribuirse a una carencia de vitamina B_2, carencia de zinc, o anemia ferropénica. Las lesiones son más frecuentes en ancianos con dentaduras mal ajustadas; la zona afectada suele presentar infecciones por patógenos, como *Candida albicans*.

CAVIDAD BUCAL

En la mucosa de revestimiento de los labios y las mejillas se pueden formar úlceras, unas lesiones pequeñas caracterizadas por manchas blanquecinas con un reborde rosado, dolorosas y de tamaño reducido denominadas **úlceras labiales** (o **aftas**). Estas lesiones suelen relacionarse con el estrés y remiten al cabo de 7 a 10 días. El dolor se alivia mediante la aplicación de una pomada anestésica local.

El **carcinoma epidermoide** constituye la neoplasia maligna bucal más prevalente. Inicialmente, se manifiesta con una lesión rugosa o lisa de color blanco o rojo en forma de bulto duro o depresión ulcerada que sangra de manera ocasional. En alrededor del 50% de los pacientes afectados, estos carcinomas se desarrollan en la mucosa de revestimiento del labio, mientras que en el resto pueden hacerlo en la lengua o el suelo de la boca. Con frecuencia, esta neoplasia se relaciona con el tabaquismo, el consumo de alcohol o la utilización de tabaco de mascar, si bien puede aparecer en sujetos no fumadores o que no ingieren bebidas alcohólicas. El tratamiento suele consistir en una combinación de cirugía y radioterapia.

CAMBIOS DENTALES RELACIONADOS CON LA EDAD

El **esmalte dental** es un material inerte y las células encargadas de fabricarlo desaparecen tras la erupción de los dientes, por lo que no puede regenerarse. Las fuerzas de fricción y desgaste de la masticación destruyen de manera continua el esmalte de las superficies de oclusión e incisión, lo que reduce su cantidad total. Se añade cemento a la superficie apical con el fin de compensar la reducción del tamaño de la corona, de modo que el diente continúa saliendo. Este movimiento posterupción del diente asegura su contacto con el diente homólogo localizado en el arco contrario.

ODONTOGENIA PREVIA AL ESTADO DE CAMPANA

La **odontogenia,** o desarrollo dental, se pone en marcha entre la sexta y octava semana del desarrollo embrionario, en el transcurso de las cuales el epitelio bucal de origen ectodérmico prolifera para formar una **lámina dental** en forma de herradura en el arco maxilar y la otra en el mandibular (fig. 16.2). Una membrana basal separa a esta lámina del ectomesénquima derivado de la cresta neural

- Se forma una yema dental en 10 puntos diferentes de cada lámina dental, lo que supone el comienzo de la **etapa de gemación** de la odontogenia. Cada una de estas 20 yemas anticipa a uno de los 10 dientes deciduos. La condensación del ectomesénquima del extremo de cada yema origina una **papila dental.**
- Las células que integran la yema se dividen, de modo que esta crece para formar un **órgano del esmalte** con tres capas –la **etapa de coronilla** del desarrollo dental–. El epitelio escamoso simple, el **epitelio externo del esmalte (EEE)**, prosigue en el bucle cervical en anillo con el **epitelio interno del esmalte (EIE)**, una capa cúbico-escamosa simple cóncava. Las células de morfología estrellada del **retículo estelar** se disponen entre ambos epitelios. La membrana basal rodea por completo al órgano del esmalte, cuya cavidad ocupa la **papila dental,** formada por ectomesénquima bien vascularizado.

El órgano del esmalte y la papila dental constituyen **germen del diente.** El desarrollo del órgano del esmalte altera su morfología, de modo que da lugar a un molde incisiforme, caniniforme o molariforme. Esta capacidad depende de la **protuberancia del esmalte,** una acumulación de células dispersas entre las células del retículo estelar. Representa el principal centro de señalización en la odontogenia. En la papila dental se sintetiza el **factor de crecimiento fibroblástico 4 (FGF-4)** y el **factor de crecimiento epidérmico (EGF-4),** necesarios para la supervivencia de dicha protuberancia, la cual sintetiza FGF-4, **Sonic Hedgehog** y diversas **proteínas morfogénicas de hueso** que dirigen la transformación del órgano del esmalte en un molde molariforme. Al concluir la transformación, en la papila dental se interrumpe la expresión de EGF y FGF-4, de modo que la protuberancia sufre un proceso de apoptosis. Las papilas dentales de los órganos del esmalte incisiformes y caniniformes no expresan FGF-4 ni EGF, de modo que sus protuberancias del esmalte mueren durante la etapa de coronilla. La ausencia de esta protuberancia supone la formación de un diente exento de cúspide. Las papilas dentales fabrican la **dentina** y la **pulpa** de la raíz. El ectomesénquima que rodea al germen del diente forma una delgada capa de tejido conjuntivo denso, el **saco dental,** que origina el **alvéolo,** el **LPD** y el **cemento** dental. Los

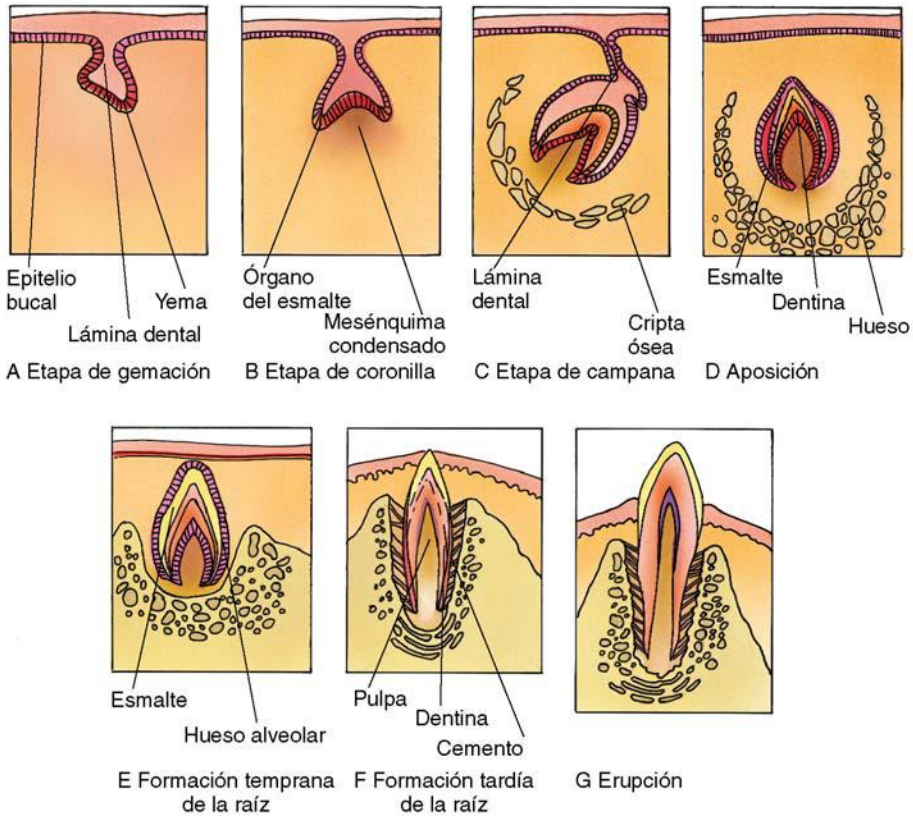


Figura 16.2 **A-G**. Odontogenia. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 372.*)

ameloblastos, unas células diferenciadas a partir del EIE, sintetizan el **esmalte.** Los dientes permanentes surgen de las **láminas sucedáneas** de las 20 yemas dentales. Los 12 molares permanentes provienen de las extensiones de las dos láminas dentales, que comienzan a alargarse.

- Conforme aumenta el tamaño de la coronilla, se forma una cuarta capa, el **estrato intermedio,** que caracteriza a la **etapa de campana (etapa de histodiferenciación y morfodiferenciación).** Al proseguir el desarrollo, las células del EIE de la zona más lejana al asa cervical se diferencian en unas células alargadas, los **preameloblastos,** que comienzan a sintetizar la **matriz del esmalte;** estas células maduran para convertirse en **ameloblastos** (fig. 16.3). La formación inicial del esmalte induce la diferenciación de la capa de células de las papilas dentales adosadas a la lámina basal en **preodontoblastos,** los cuales se convierten en **odontoblastos** al comenzar la síntesis de la matriz de dentina (v. fig. 16.3).
- Se define la **unión dentina-esmalte** y se inicia la **etapa aposicional** del desarrollo dental. En un primer momento, la unión representa una región microscópica que continúa extendiéndose en la concavidad del órgano del esmalte hasta alcanzar el asa cervical. A lo largo de este proceso prosigue la síntesis de esmalte y dentina por parte de los ameloblastos y los odontoblastos, respectivamente. Ambos tejidos se engrosan y los dos tipos celulares se separan gradualmente.
- El asa cervical se alarga al concluir la formación del esmalte y da lugar a una lámina cilíndrica, la **vaina epitelial de la raíz de Hertwig (VERH),** formada exclusivamente por EEE y EIE, que envuelve a las células ectomesenquimatosas y se rodea de ellas. Las células ectomesenquimatosas incluidas en esta vaina se continúan con la papila dental y forman la **pulpa radicular** y la **dentina radicular.** Las regiones más antiguas de la VERH comienzan a desaparecer y algunas de las células ectomesenquimatosas que la recubren migran sobre la superficie de la **dentina radicular,** se diferencian en **cementoblastos** y fabrican el **cemento.** El desarrollo de la raíz prosigue a medida que la VERH se va alargando y, finalmente, se forma la última región de la raíz, la cual alberga al **agujero apical.** El diente brota en la cavidad bucal conforme aumenta de tamaño de la raíz. El movimiento de erupción no depende de la elongación de la raíz, si bien ambos sucesos se dan de manera simultánea. La salida del diente se debe a la actividad de unos **miofibroblastos** especializados

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

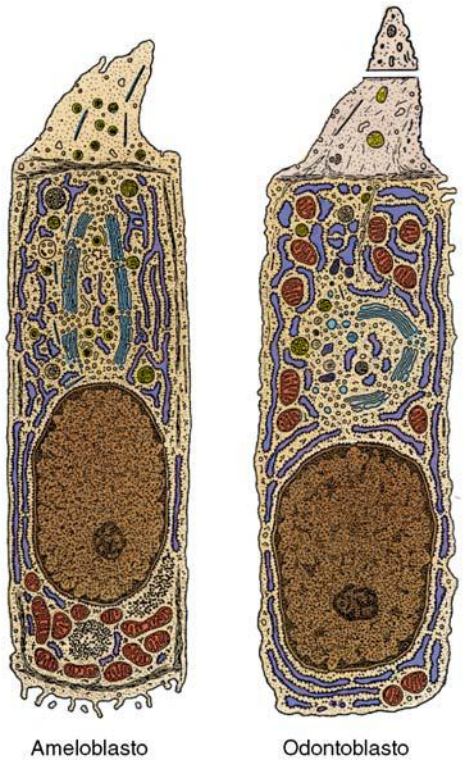


Figura 16.3 Ameloblasto y odontoblasto. La extensión larga del odontoblasto se acortó al seccionar una porción considerable de la misma *(espacio blanco)*. (Tomado de *Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, Saunders, 1971.*)

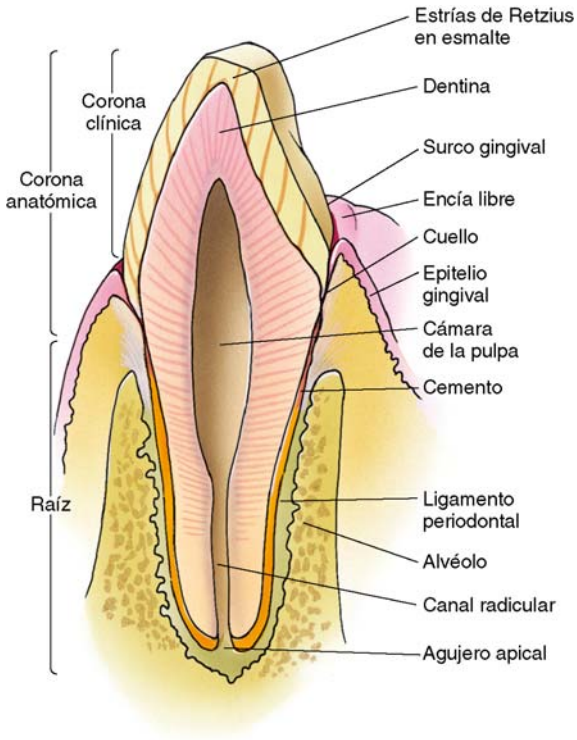


Figura 16.4 Diente y tejidos circundantes. El esmalte de la corona se encuentra con el cemento de la raíz en el cuello dental. La dentina se localiza en la corona y la raíz. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 369.*)

del saco dental que, al arrastrar las fibras de colágeno I de este saco (futuro LPD) ancladas al cemento, empujan al diente en desarrollo hacia la superficie.

ESTRUCTURAS ASOCIADAS A LOS DIENTES

El alvéolo, el LPD y las encías están asociadas a los dientes y favorecen el mantenimiento de la posición correcta de cada diente en la cavidad bucal (fig. 16.4).

- El **LPD** se compone de tejido conjuntivo colagenoso irregular denso neurovascular y celular; ocupa el angosto espacio del ligamento (anchura $\leq$ 0,5 mm en una cavidad bucal sana) situado entre el cemento radicular y el alvéolo (v. fig. 16.4). Las fibras de colágeno de tipo I del LPD se organizan en **grupos de fibras principales,** los cuales soportan y contrarrestan las fuerzas de la masticación. Estas fibras suspenden al diente en el alvéolo a través de **fibras de Sharpey** embebidas en el cemento y el hueso alveolar. Las células más numerosas del LPD son los fibroblastos, los cuales sintetizan la matriz extracelular, además de degradar las fibras de colágeno, lo que explica la extraordinaria tasa de recambio de este tejido. El LPD cuenta con fibras autónomas, sensoriales y propiorreceptoras, las últimas de las cuales aportan información acerca de la orientación espacial.
- El hueso que alberga la raíz de cada pieza dental, el **alvéolo** (v. fig. 16.4), se divide en tres regiones: el hueso compacto cuneiforme de escaso grosor y numerosas perforaciones que se encuentra en contacto con el LPD, el **hueso alveolar propiamente dicho;** el hueso esponjoso que lo rodea, la **esponjosa;** y el hueso compacto grueso más externo, la **placa cortical,** dispuesta en sentido lingual y labial. Los vasos sanguíneos y las fibras nerviosas del alvéolo se encuentran en **canales nutrientes** en forma de túnel. Estos vasos y fibras atraviesan las perforaciones del hueso alveolar propiamente dicho para irrigar e inervar, respectivamente, tanto el alvéolo como el LPD.
- El epitelio escamoso estratificado orto- o paraqueratinizado de las **encías** soporta las intensas fuerzas de fricción a las que está expuesto (v. fig. 16.4). De manera similar al LPD, los haces de fibras de colágeno de tipo I del tejido conjuntivo

colagenoso irregular denso se organizan para formar **grupos de fibras principales.** A medida que el epitelio se acerca al esmalte, realiza un giro brusco y se une a través de hemidesmosomas a la superficie del esmalte en forma de una banda epitelial que rodea al diente en su perímetro y recibe el nombre de **epitelio de unión.** Esta delgada banda cuneiforme de 1 mm de longitud, que posee un máximo de 50 células de ancho en su porción coronal y menos de 7 en la región apical, impide la invasión del tejido conjuntivo estéril gingival por parte de la abundante microflora que puebla la cavidad bucal.

Paladar

El **paladar,** formado por el paladar duro fijo en la porción anterior y el paladar blando muscular móvil en la región posterior, separa la cavidad nasal de la bucal.

- En la superficie bucal, el **paladar duro** está tapizado por una mucosa masticatoria cuyo tejido conjuntivo posee tejido adiposo en la región anterior y **glándulas salivales mucosas menores** en la posterior. El tejido conjuntivo del paladar duro se adhiere al **entrepaño óseo** en su región central. La cara nasal del paladar duro se compone de tejido conjuntivo colagenoso irregular denso recubierto de un epitelio cilíndrico seudoestratificado ciliado en el que abundan las células caliciformes.
- La superficie bucal del **paladar blando** se recubre de **mucosa de revestimiento.** En el tejido conjuntivo son numerosas las **glándulas salivales mucosas menores** que se continúan con las glándulas del paladar duro. El núcleo del paladar blando está formado por **músculos esqueléticos,** algunos de los cuales proceden del reborde anterior del entrepaño óseo del paladar duro. La superficie nasal del paladar blando es idéntica a la del duro.
- La porción terminal del paladar blando es la **úvula** cónica, cuyas superficies se recubren de mucosa de revestimiento y albergan glándulas salivales mucosas menores dispersas entre elementos de tejido conjuntivo. La porción central de la úvula posee fibras de músculo esquelético que intervienen en la elevación de esta estructura en el transcurso de la deglución.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El **reflejo de sacudida mandibular** provoca la apertura de la boca cuando se encuentra un objeto duro al masticar alimentos. Este reflejo comienza cuando la oposición súbita que encuentra el LPD origina la inhibición de los músculos implicados en la masticación por las fibras propiorreceptoras, lo que confiere protección a la dentadura frente a fracturas.

Los **traumatismos oclusales** debidos a actividades atípicas, como el bruxismo (rechinar de dientes durante la noche) o el apretado excesivo de los dientes pueden originar trombosis o, en el peor de los casos, necrosis isquémica del LPD. Como consecuencia de estas lesiones, el espacio del LPD (es decir, el espacio comprendido entre el cemento del diente y el alvéolo óseo) se amplía, con lo que aumenta la movilidad del diente; en ausencia de tratamiento, puede ocasionar la pérdida de ese diente.

La acción de fuerzas ortodóncicas excesivamente rápidas sobre el diente puede originar **daños a los alvéolos.** Estas fuerzas se transfieren al LPD, el cual se inflama y se reclutan osteoclastos hacia él, que llevan a cabo una resorción del alvéolo de mayor magnitud de lo planificado por el odontólogo. La ampliación excesiva del espacio LPD puede traducirse en la pérdida del diente como consecuencia de su movilidad irreversible.

La **halitosis,** o mal aliento, suele deberse a la presencia de partículas de alimentos atrapadas entre los dientes, las grietas en la lengua o las fóveas de las amígdalas palatinas, en las que los residuos comienzan a descomponerse y generar un olor desagradable. Asimismo, las personas con una higiene bucal deficiente o problemas derivados de una endodoncia que hayan provocado la aparición de abscesos suelen padecer halitosis. La ingesta de ciertos alimentos, como ajo o cebolla cruda, confiere un olor desagradable al aliento que desaparece al hacerlo los aceites volátiles contenidos en estos alimentos del torrente circulatorio. Las infecciones por algunos patógenos bacterianos, como *Haemophilus influenzae,* originan un olor dulce mohoso característico que cualquier médico con formación en microbiología debería reconocer. Otros trastornos menos prevalentes pueden conferir un olor determinado al aliento: olor a acetona en la diabetes, olor a orina en la insuficiencia renal, y olor mohoso en las hepatopatías. Además, algunos tumores esofágicos y gástricos se asocian con halitosis.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Lengua

La **lengua** (figs. 16.5 y 16.6) es un órgano muscular grande y dotado de una gran movilidad que no solamente participa en la masticación al colocar los alimentos en el plano oclusal, sino que también interviene en la formación del bolo y su deglución. La lengua posee, además, cuatro tipos de **papilas linguales,** la mayoría de las cuales sobresale por encima de la superficie y presenta una mucosa masticatoria cuyo epitelio escamoso estratificado muy queratinizado les permite raspar alimento de una superficie. Otras papilas se recubren de epitelio escamoso estratificado no queratinizado que contiene corpúsculos gustativos implicados en el reconocimiento de sabores.

Los músculos de la lengua son voluntarios y se agrupan en dos categorías:

- Los **músculos extrínsecos** provienen de otras regiones, aunque se insertan en la lengua para moverla.
- Los **músculos intrínsecos** se encuentran dentro de la lengua y modifican su morfología.

Se distinguen tres superficies en la lengua: dorsal, ventral y lateral. La **superficie dorsal** se divide en dos tercios anteriores y un tercio posterior por el **surco terminal** en forma de V, cuyo vértice posterior se define por una concavidad similar a una fosa, el **agujero ciego.** El tercio posterior se caracteriza por la presencia de una mucosa de revestimiento de superficie irregular debido a la abundancia de ganglios linfáticos en el tejido conjuntivo subepitelial, conocidos en su conjunto como la **amígdala lingual.** La **raíz de la lengua** ancla este órgano muscular a la base de la cavidad bucal y la faringe.

PAPILAS LINGUALES

Tres de los cuatro tipos de **papilas linguales** se localizan en el dorso de los dos tercios anteriores de la lengua.

- Las más numerosas de ellas, las **papilas filiformes** muy queratinizadas, carecen de corpúsculos gustativos. Se proyectan por encima de la superficie lingual y rascan alimentos de una superficie.
- Las **papilas fungiformes** son más escasas, remedan un champiñón, se proyectan por encima de la superficie y se entremezclan de manera aparentemente aleatoria con las papilas filiformes. Están tapizadas por un epitelio escamoso estratificado no queratinizado, por lo que parecen puntos rojos en la superficie de la lengua. El epitelio de su cara dorsal contiene tres o cuatro corpúsculos gustativos.
- Las **papilas circunvaladas,** que aparecen en un número cercano a 12, se localizan delante del surco terminal. Están enterradas en la superficie y se rodean de un surco cuyo revestimiento epitelial cuenta con corpúsculos gustativos. El suelo de este surco recibe delgados conductos de las **glándulas de von Ebner.**
- La superficie lateral de la cara posterior de los dos tercios anteriores de la lengua posee regiones similares a surcos longitudinales, las **papilas foliadas,** que se asemejan a las hojas de un libro. Los corpúsculos gustativos de estas papilas degeneran hacia el tercer año de vida. En la porción más profunda del surco desembocan los conductos delgados de las **glándulas de von Ebner** salivales serosas menores.

CORPÚSCULOS GUSTATIVOS

Los **corpúsculos gustativos** (v. figs. 16.5 y 16.6) son un conjunto intraepitelial de células procedentes de la cresta neural que forman una estructura en forma de barril cuyo orificio, el **poro gustativo,** presenta microvellosidades –los llamados **pelos gustativos**– que sobresalen. El corpúsculo gustativo está formado por 60 a 80 células fusiformes que se desprenden continuamente y se sustituyen por nuevas células. Los cerca de 3.000 corpúsculos gustativos intervienen en la formación de cinco (o, quizás, seis) sensaciones gustativas primarias: amarga, dulce, salada, agria, deliciosa y, para algunos sujetos, grasienta. Cada corpúsculo gustativo se localiza en el interior del epitelio y está formado por cuatro tipos de células, tres de las cuales tienen una vida media de 10 días. El cuarto tipo celular, la **célula basal (célula de tipo IV),** es un tipo regenerativo cuya actividad mitótica da lugar a nuevas células. Los otros tres tipos son los siguientes:

- **Célula de tipo I** (célula oscura)
- **Célula de tipo II** (célula pálida)
- **Célula de tipo III** (célula intermedia)

Se cree que las células basales originan células de tipo I que se diferencian en células de tipo II, las cuales se convierten en células de tipo III al degenerar y posteriormente mueren. Las células de los tres primeros tipos poseen microvellosidades (pelos gustativos), unas estructuras con capacidad de respuesta a **estimulantes del gusto** presentes en los alimentos que se disuelven en la saliva. Algunas de estas sustancias activan canales iónicos (saladas y agrias), otras inducen receptores ligados a proteínas G (deliciosas, dulces y amargas), y otras activan transportadores de ácidos grasos (lípidos). La mayoría de las sensaciones gustativas que se asocian a los alimentos dependen del olor, en mayor medida que del gusto percibido por los corpúsculos gustativos.

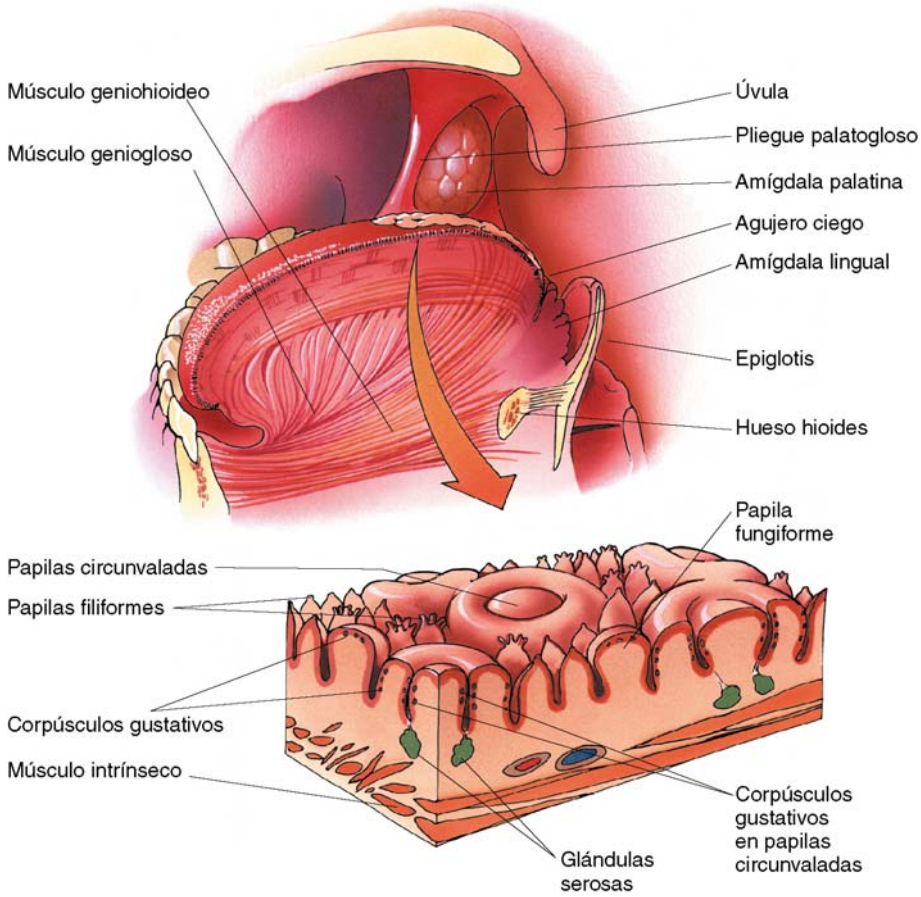


Figura 16.5 Lengua en la cavidad bucal y corte de la superficie anterior de sus dos tercios anteriores en el que se muestran distintos tipos de papilas linguales. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 377.*)

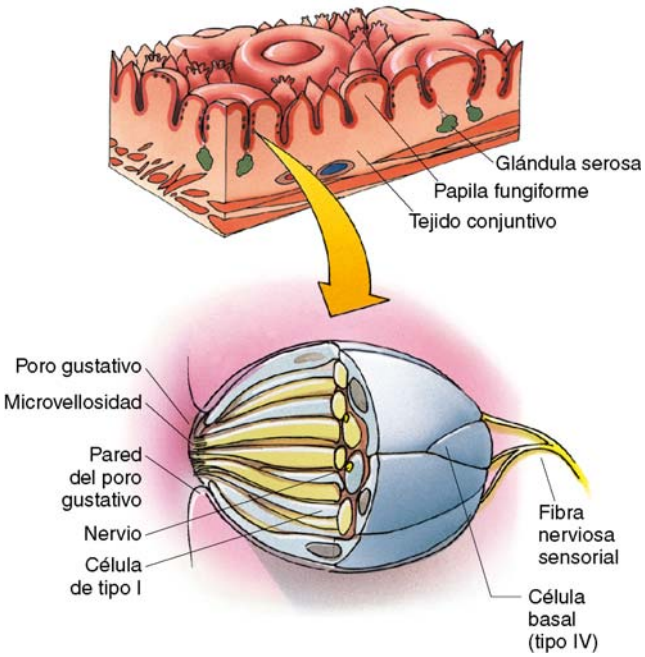


Figura 16.6 Sección de la lengua en la que se muestran distintos tipos de papilas linguales y un diagrama de un corpúsculo gustativo. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 378.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

17 APARATO DIGESTIVO: TUBO DIGESTIVO

El tubo digestivo consiste en una estructura tubular de 9 m de largo, compuesta por el esófago, el estómago, los intestinos delgado y grueso y el conducto anal. Digiere los alimentos, absorbe los nutrientes y el agua, y compacta y elimina los componentes indigeribles de la comida ingerida.

TÉRMINOS CLAVE

- **Esófago**
- **Estómago**
- **Glándulas gástricas**
- **Células del SNED**
- **Producción de ácido clorhídrico**
- **Intestino delgado**
- **Intestino grueso**
- **Recto**

Organización general del tubo digestivo

El tubo digestivo está compuesto por una serie de cilindros concéntricos en torno a una **luz.** Estas capas se transforman a lo largo de su recorrido, pero antes de pasar a analizar exponer sus modificaciones, se describirá su patrón general (fig. 17.1):

- La luz está recubierta por una **capa epitelial** y un estrato de tejido conjuntivo subepitelial, la **lámina propia,** que alberga las glándulas y los folículos linfáticos que integran el **tejido linfático asociado a la mucosa.** La lámina propia está rodeada por la **muscular de la mucosa,** dos capas de músculo liso que adoptan una disposición helicoidal: una circular interna y otra longitudinal externa. El epitelio, la lámina propia y la muscular de la mucosa constituyen en conjunto la **mucosa.**
- Alrededor de la mucosa hay un tejido conjuntivo colágeno denso, la **submucosa,** que representa una región vascularizada que contiene glándulas, pero solo en el esófago y en el duodeno. El **plexo submucoso de Meissner,** un componente del **sistema nervioso entérico,** ocupa la capa más periférica de esta submucosa, a cargo de las glándulas intraparietales, el riego vascular y la muscular de la mucosa, con una acción a nivel local.
- La **muscular externa** está compuesta por músculo liso distribuido en dos capas de disposición espiral: una **circular interna** y otra **longitudinal externa.** El **plexo de Auerbach (mientérico)** se sitúa entre estas dos láminas musculares y controla el **peristaltismo.** Su acción la ejerce a nivel local y también sobre largos tramos del tubo digestivo.
- El tubo digestivo está recubierto por un tejido conjuntivo **(adventicia),** que fija parte de sus regiones a la pared corporal, o por un epitelio pavimentoso simple húmedo **(serosa),** que reduce el roce generado por su movimiento con el peristaltismo.

El sistema nervioso entérico puede actuar de manera plenamente independiente; sin embargo, se ve modulado por los **sistemas nerviosos simpático** y **parasimpático.**

Esófago

El **esófago,** un conducto muscular que mide 25 cm de longitud y cuya luz se contrae cuando no está transportando un bolo hacia el estómago, presenta la siguiente organización general.

- La **mucosa** esofágica está compuesta por un epitelio pavimentoso estratificado no queratinizado y una lámina propia cuyas **glándulas esofágicas cardiales** producen moco que facilita la deglución del bolo. Estas glándulas están situadas en las regiones cercanas a la faringe y al estómago. La capa muscular de la mucosa está constituida por una capa de músculo liso con una disposición longitudinal.
- La **submucosa** vascular posee las **auténticas glándulas esofágicas,** que generan secreciones mucosas y serosas. El componente seroso de esta glándula fabrica **pepsinógeno** (una proenzima) y **lisozima,** un producto antibacteriano. El componente mucoso lubrica el epitelio. El esófago presenta glándulas en su submucosa.
- La **muscular externa,** integrada por una capa circular interna y otra longitudinal externa, es atípica, porque en el tercio superior del esófago, cerca de la faringe, ambas están formadas por músculo estriado; en el tercio medio lo están por músculo estriado y liso, y en el inferior, junto al estómago, únicamente tienen músculo liso.
- El estrato más externo del esófago es la **adventicia** en el tórax y una **serosa** nada más penetrar en la cavidad abdominal.

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

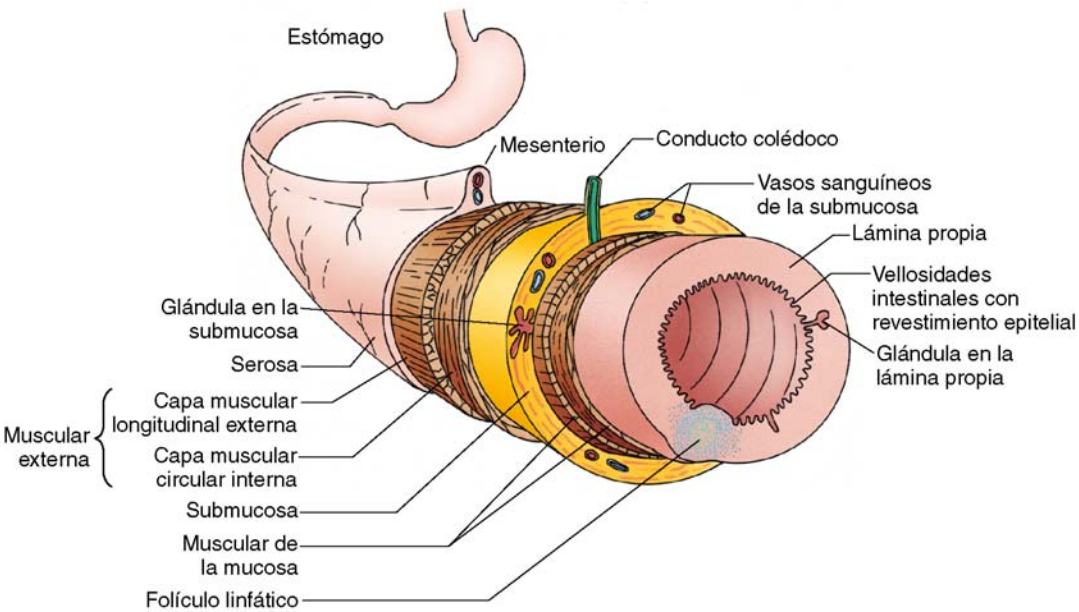


Figura 17.1 Organización general del tubo digestivo. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 382.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más frecuentes indicativos de un trastorno del aparato digestivo consisten en disfagia (problemas de deglución), regurgitación, estreñimiento, diarrea y hemorragia del tubo digestivo. La **disfagia** puede tener numerosas causas, como las obstrucciones físicas de la faringe o el esófago, las alteraciones musculares o nerviosas y las perturbaciones psicógenas. La **regurgitación** no se acompaña ni de náuseas, ni de la violenta contracción de la musculatura abdominal que sucede durante el vómito. El proceso de regurgitación puede deberse a una afección nerviosa o muscular ligada al esfínter esofágico o derivar de una estenosis del esófago a raíz de un cáncer o un reflujo de ácido sin tratar. Si no existe ninguna causa física, la regurgitación se denomina **mericismo;** en este caso, el alimento deglutido vuelve a la boca, donde puede masticarse y tragarse de nuevo. El mericismo es frecuente entre los lactantes; también puede darse en los adultos y suele guardar una relación con el estrés.

El **estreñimiento** es un cuadro en el que la defecación tiene lugar menos de tres veces semanales. Es más habitual entre las mujeres que en los hombres, en las personas mayores de 65 años y en las embarazadas. Por regla general, los individuos estreñidos elaboran unas heces pequeñas, oscuras, secas y duras, cuya expulsión es difícil. Entre las causas del estreñimiento figuran las dietéticas (p. ej., un consumo escaso de fibra, la ingestión de excesivos productos lácteos, la bebida de pocos líquidos); un estilo de vida sedentario; determinados medicamentos, contando el abuso de los laxantes; la desorganización de las costumbres diarias, como en los viajes; y los problemas de salud, tales como un ictus y las enfermedades intestinales. La **diarrea** designa la producción de heces sueltas y acuosas un mínimo de tres veces al día. Existen dos tipos de diarrea: aguda y crónica. La **diarrea aguda** es bastante corriente, dura 1 o 2 días y desaparece sin más; si supera los 2 días, se considera una **diarrea crónica,** y habría que acudir a un médico para evitar la deshidratación y descartar un proceso orgánico. La mayor parte de los casos de diarrea aguda se deben a infecciones bacterianas, víricas o parasitarias, mientras que la diarrea crónica normalmente resulta de alguna alteración en el tubo digestivo, como el síndrome del intestino irritable.

La sangre de las **hemorragias del tubo digestivo** puede salir por la boca con el vómito o por el ano con los excrementos o las heces. Por su aspecto puede ser reciente o estar coagulada. Si la sangre es reciente, lo más fácil es que tenga un color rojo y surja cerca de la cavidad bucal o del ano. Si está coagulada, se manifiesta como unas partículas de materia negra parecidas a los posos de café en el vómito o tiñe de negro las heces (melena). Las hemorragias del tubo digestivo pueden estar ocasionadas por úlceras pépticas, varices que rezumen sangre, el empleo de ciertos antiinflamatorios, la enfermedad intestinal inflamatoria y el cáncer.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Estómago

El **estómago** tiene una entrada, donde desemboca el esófago, y una salida, que se comunica con el duodeno. Su capacidad puede pasar desde los 50 ml cuando está vacío hasta unos 1.500 ml una vez distendido. Al recibir un bolo desde el esófago, segrega los jugos gástricos para licuarlo en un fluido ácido llamado **quimo** y empezar a digerirlo a través del ácido clorhídrico y sus enzimas, **renina, pepsina** y **lipasa gástrica.** La hormona **grelina** mantiene una presión intraluminal constante al permitir que la muscular externa se adapte al volumen en expansión y conserva la sensación de hambre mientras aumenta el estómago. El quimo ácido se segrega al duodeno en porciones de 1 a 2 ml a través del **esfínter pilórico,** la capa circular interna de la muscular externa modificada. El estómago tiene:

- Una **región cardial** en la curvatura menor cóncava
- Una **región pilórica** en la curvatura mayor
- Dos regiones anatómicas más, el **fondo** y el **cuerpo,** idénticas desde el punto de vista histológico y que se denominan **región fúndica** (fig. 17.2).

La luz del estómago vacío muestra **pliegues,** rugosidades de la mucosa y la submucosa, que desaparecen al distenderse. El revestimiento de este órgano ofrece numerosas depresiones cubiertas de epitelio, las **criptas gástricas (fovéolas),** cuyo suelo se encuentra perforado por múltiples glándulas gástricas tubulares que llenan la **lámina propia** muy vascularizada. La **muscular de la mucosa** posee tres capas de músculo liso: circular interna, longitudinal externa y una capa oblicua más externa poco definida. La **submucosa** no tiene nada que señalar. La **muscular externa** engloba las capas circular interna, longitudinal externa y oblicua más interna.

- El **epitelio** cilíndrico simple de la región fúndica está compuesto de **células superficiales de revestimiento,** muy compactas, y **células regenerativas;** las membranas plasmáticas laterales de estas células forman uniones estrechas entre sí. Las células superficiales de revestimiento producen el moco visible espeso que protege al epitelio frente al quimo ácido, y las regenerativas proliferan como recambio del revestimiento epitelial del estómago.
- Las criptas gástricas de las regiones fúndica y cardial recorren un tercio de su longitud en la **lámina propia,** que está repleta de **glándulas gástricas.**
- Cada glándula tiene seis tipos celulares, que siguen una distribución desigual en sus tres regiones: el **istmo,** que perfora la cripta gástrica, el **cuello** y la **base,** que linda con la muscular de la mucosa. Las criptas gástricas de la región pilórica penetran la mitad de la lámina propia.

COMPOSICIÓN CELULAR DE LAS GLÁNDULAS FÚNDICAS

Véase la figura 17.2.

- Las **células mucosas del cuello** fabrican un **moco soluble** que se añade al quimo y lubrica el tubo digestivo. Las membranas plasmáticas de estas células establecen uniones estrechas con sus vecinas.
- La gran velocidad mitótica de las **células regenerativas** sustituye todo el revestimiento epitelial cada 5-7 días.
- Las **células parietales (oxínticas)** no suelen aparecer en la base de la glándula. Presentan unos profundos **conductillos intracelulares** recubiertos de microvellosidades. Una red vesicular intracelular, el **sistema tubulovesicular,** cuyo componente de membrana posee numerosas bombas de protones **H^+, K^+-ATPasa,** va paralela a los conductillos intracelulares. Las células parietales producen **ácido clorhídrico** y el **factor intrínseco gástrico.** Al elaborar HCl, el sistema tubulovesicular reduce su tamaño con el correspondiente aumento en la cantidad de microvellosidades, lo que indica que la red vesicular se emplea para almacenar membranas destinadas a la generación de microvellosidades, lo que permite a la célula incrementar su superficie durante su actividad secretora. Al dejar de generar HCl, las membranas de las microvellosidades regresan al sistema tubulovesicular. Este proceso consume energía, suministrada por las abundantes mitocondrias que contienen las células parietales. La glucoproteína factor intrínseco gástrico se libera a la luz del estómago, donde forma un complejo con la **vitamina B_{12}** para su absorción por las células del íleon.
- Las **células principales (cimógenas),** situadas sobre todo en la base de las glándulas fúndicas y ausentes del todo en las glándulas cardiales o pilóricas, fabrican pepsinógeno, quimosina y lipasa gástrica. La proenzima **pepsinógeno** se convierte en la enzima proteolítica **pepsina** en el medio ácido del estómago; la quimosina es una enzima proteolítica que cuaja la leche, y la enzima lipasa gástrica degrada los lípidos. Estas enzimas se encuentran encerradas en el interior de vesículas en el citoplasma apical de las células principales y se expulsan debido a la interacción de **acetilcolina** y **secretina** cuando se unen a sus receptores respectivos en la membrana plasmática basal de dichas células para activar sus **sistemas de segundos mensajeros.**
- Las **células del sistema neuroendocrino difuso (SNED)** son de dos tipos —abiertas y cerradas—, de las que las primeras llegan a la luz y las últimas no. Cada célula del SNED da lugar a una hormona concreta que se desprende a la lámina propia. Estas hormonas son **autocrinas** si van dirigidas a la célula que las emitió, **paracrinas** si van dirigidas a una célula cercana y **endocrinas** si tienen que viajar a través de la circulación sanguínea.

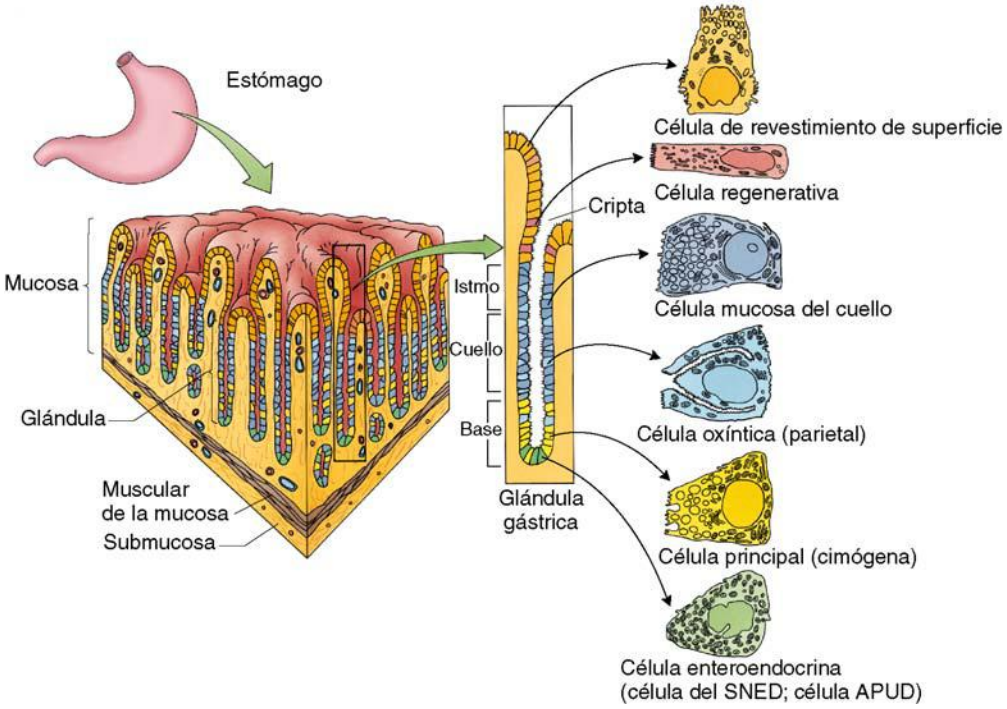


Figura 17.2 Representación gráfica de la mucosa en la región fúndica del estómago que muestra las glándulas fúndicas de la lámina propia. Se muestran los diversos tipos de células que integran el epitelio del estómago y las glándulas fúndicas. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 386.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La producción excesiva de HCl en el estómago puede deberse a múltiples causas, entre ellas a una neoplasia maligna de las células G, las células del SNED que elaboran la hormona paracrina gastrina. Las personas con este tipo de cáncer tienen un **síndrome de Zollinger-Ellison,** y el tumor puede situarse en diversas zonas del aparato digestivo, como las vías biliares, el duodeno o el páncreas. Estos pacientes sufren úlceras recidivantes que no responden a los tratamientos normales antiulcerosos, como los antibióticos contra el *Helicobacter pylori* o los antihistamínicos H_2. Los inhibidores de la bomba de protones resultan eficaces, pero su curación supone la extirpación quirúrgica del tumor.

La posición normal que ocupan el estómago y la unión gastroesofágica es bajo el diafragma en la cavidad abdominal. Sin embargo, en algunos casos el estómago puede sobresalir hacia la cavidad torácica, cuadro denominado **hernia de hiato.** Este es un trastorno muy frecuente, y su incidencia crece con la edad. Hay dos tipos de hernia de hiato. En la **hernia de hiato por deslizamiento,** que es la más habitual, la unión gastroesofágica y parte del estómago resbalan hacia arriba y hacia abajo a través de una zona débil en el hiato esofágico del diafragma. El segundo tipo, la **hernia de hiato paraesofágica,** es menos corriente pero puede tener mayor importancia. En este proceso, la unión gastroesofágica permanece en la cavidad abdominal, pero una parte del estómago penetra en la cavidad torácica a través del hiato esofágico y se coloca al lado del esófago; si queda atrapada en este lugar, existe el riesgo de una posible estrangulación de dicha porción gástrica. Si el estómago no se retrae por su cuenta, es necesario operar.

La hernia de hiato por deslizamiento suele ser asintomática, aunque puede manifestarse por un reflujo gástrico, pirosis y dispepsia, sobre todo en las personas que se tumban después de comer. Los mismos síntomas acompañan a la hernia de hiato paraesofágica; sin embargo, si se estrangula, el enfermo experimenta un dolor retroesternal. Como este síntoma se asemeja a un posible infarto de miocardio, su aparición debería motivar la búsqueda inmediata de asistencia médica. En la mayoría de los casos no es necesario operar. El tratamiento de las hernias de hiato conlleva cambios en los hábitos dietéticos; el paciente debería comer más a menudo y cantidades más reducidas en cada ocasión. Asimismo, los antiácidos y la elevación de la cabecera de la cama suelen aliviar los síntomas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

HISTOFISIOLOGÍA GÁSTRICA

De manera diaria, las glándulas del estómago producen unos 2 o 3 l de secreciones, cuyos principales constituyentes son agua, HCl, enzimas, factor intrínseco y moco visible y soluble. Al recubrir el revestimiento del estómago, el pH neutro del moco visible lo protege de los jugos gástricos ácidos. También proporciona un medio favorable para el *H. pylori*, la bacteria que reside en él.

- La **muscular externa** del estómago sirve para revolver y licuar los alimentos ingeridos, formando un quimo espeso parecido a una sopa de guisantes secos.
- La **muscular de la mucosa** garantiza que toda la superficie epitelial del estómago entre en contacto con el quimo. Cuando su consistencia es la adecuada, y según su acidez, osmolalidad y contenido calórico y lipídico, las **células del SNED** duodenales liberan la hormona **gastrina,** que hace que se abra el esfínter pilórico y se contraigan los músculos longitudinales del píloro, lo que inyecta 1 o 2 ml de quimo en el duodeno. Si el quimo no está listo para su salida, las células del SNED emiten las hormonas **colecistocinina** y **polipéptido gástrico inhibidor,** que inhiben la apertura del esfínter pilórico, y el quimo permanece en el estómago.

La producción de HCl en el estómago atraviesa tres fases: **cefálica,** que se refiere al pensamiento, el olor o la visión de la comida; **gástrica,** por su presencia en la luz del estómago; e **intestinal,** por su presencia en el duodeno. No obstante, el mecanismo seguido por las células parietales es el mismo, sea cual sea la fase que lo desencadenó. La cara basal de la membrana plasmática de las células parietales posee receptores para el neurotransmisor **acetilcolina** y para las hormonas paracrinas **gastrina** e **histamina 2.** Cuando los tres lugares se han unido a sus respectivas moléculas señalizadoras, la elaboración de HCl y su secreción hacia los conductillos intracelulares tiene lugar del modo siguiente (fig. 17.3):

1. La **anhidrasa carbónica,** presente en el citosol, cataliza la obtención de H_2CO_3, que se disocia en $\mathbf{H^+}$ y $\mathbf{HCO_3^-}$.
2. El **transporte activo** intercambia el $\mathbf{H^+}$ intracelular por $\mathbf{K^+}$ extracelular situado en el conductillo intracelular. A pesar de que el K^+ también sigue un transporte activo en la membrana plasmática basal de la célula parietal, asimismo sale de ella por canales de K^+ ubicados en esa misma zona.
3. El $\mathbf{K^+}$ y el $\mathbf{Cl^-}$ experimentan un transporte activo que los saca de la célula y los introduce en los conductillos intracelulares, donde se combinan el H^+ y el Cl^- para formar **HCl.**
4. La circulación de iones entre la célula parietal y el líquido extracelular de la lámina propia modifica las **presiones osmóticas,** lo que provoca el flujo de $\mathbf{H_2O}$ hacia la célula parietal.
5. El **movimiento de iones** entre la célula parietal y los conductillos intracelulares cambia la presión osmótica de la primera, lo que suscita el paso de $\mathbf{H_2O}$ hacia los segundos.
6. El HCl y el agua, los principales componentes del jugo gástrico, se liberan a los conductillos intracelulares, espacios que se continúan con la luz del estómago.

La presencia de uniones estrechas entre el revestimiento epitelial de la mucosa gástrica impide la entrada de HCl desde la luz del estómago a la lámina propia. Además, el $\mathbf{HCO_3^-}$ producido por la célula parietal se emite hacia la lámina propia y, por su acción amortiguadora, la resguarda de una filtración accidental de HCl desde la luz. Otra posible protección procede de la aparición de **prostaglandinas** en zonas cuya barrera epitelial se haya agrietado de manera fortuita. Las prostaglandinas multiplican el flujo sanguíneo en ese sector de la lámina propia, lo que facilita la eliminación del H^+ de la región afectada.

La **inhibición** de la fabricación y secreción de HCl está controlada por cuatro hormonas:

- La **prostaglandina,** el **polipéptido gástrico inhibidor** y la **urogastrona** actúan directamente sobre las células parietales, mediante la inhibición de su actividad secretora.
- La cuarta hormona, la **somatostatina,** inhibe la liberación de gastrina por las células G y de histamina por las células de tipo enterocromafín, lo que suprime las moléculas señalizadoras necesarias para provocar que las células parietales elaboren y segreguen HCl.

Intestino delgado

El intestino delgado (fig. 17.4) mide unos 7 m de longitud y suele dividirse en tres regiones. La primera porción es el muy corto **duodeno,** que ocupa unos 25 cm; la intermedia corresponde al **yeyuno,** cuya pared es relativamente gruesa y no llega a los 3 m de largo; y la tercera es el **íleon,** la más estrecha de las tres, la que tiene una pared más delgada y se extiende unos 4 m. El intestino delgado recibe las enzimas digestivas del páncreas y la bilis de la vesícula biliar, que le ayudan a digerir los alimentos en su luz y absorber el agua y los nutrientes generados. Desde el punto de vista histológico, las tres regiones son bastante parecidas entre sí. Tras una descripción general de sus características en común, se describen con detalle las diferencias que las distinguen.

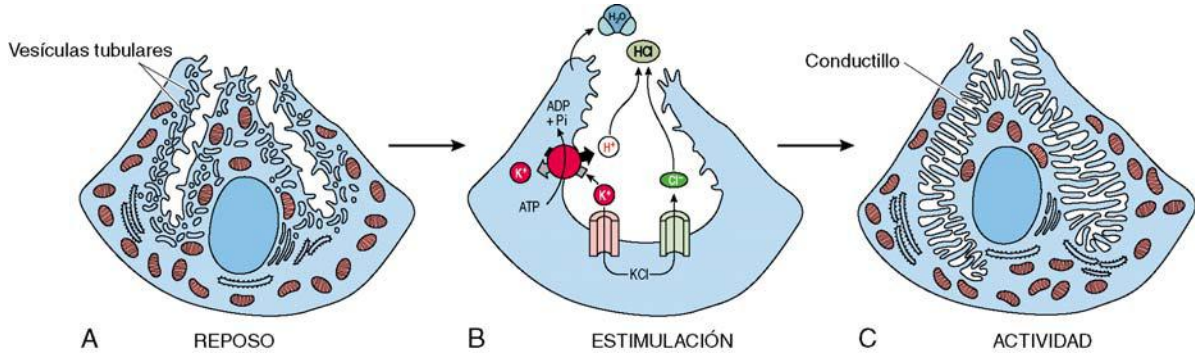


Figura 17.3 Representación gráfica de la producción de ácido clorhídrico en las células parietales. **A.** Célula en reposo. **B.** Mecanismo de liberación del HCl. **C.** Numerosas microvellosidades en una célula activa. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 397.*)

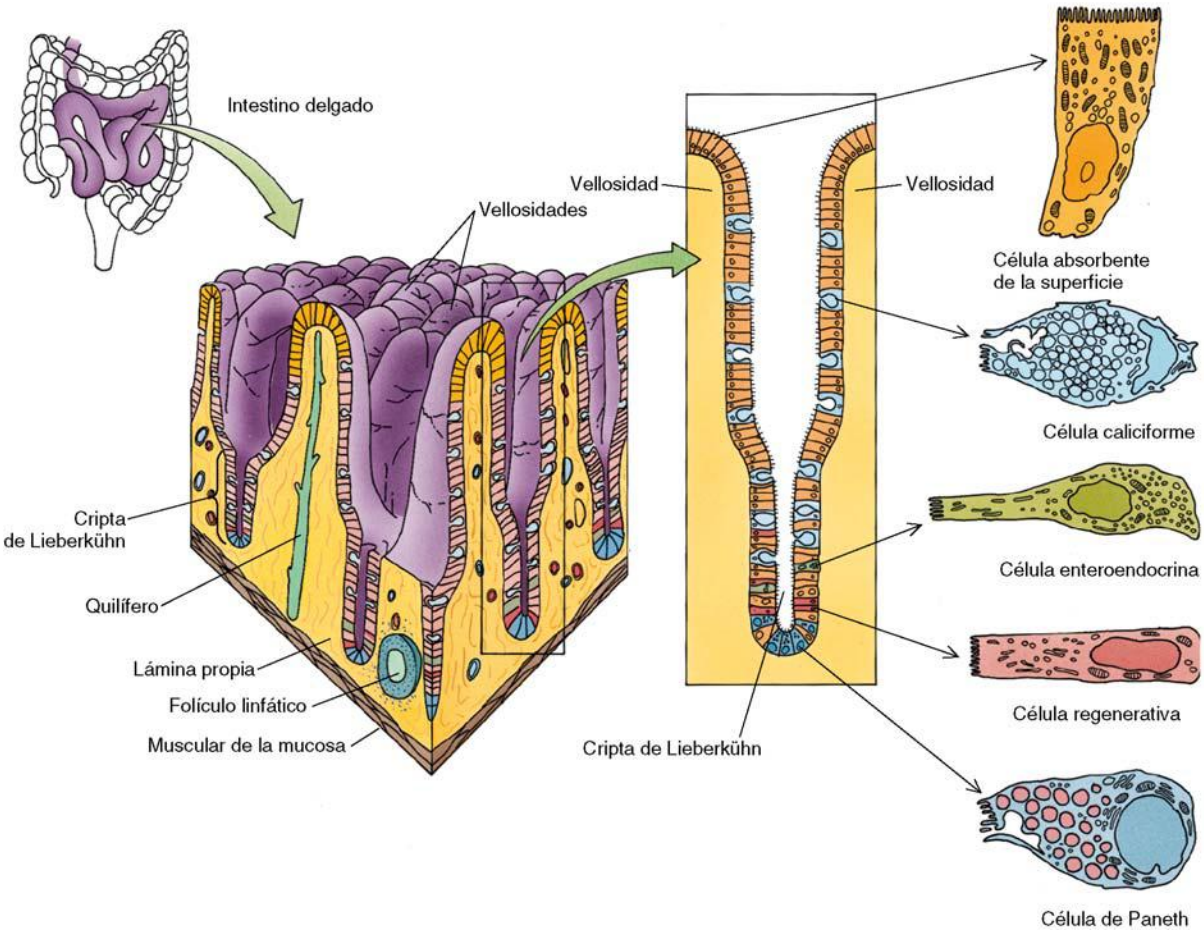


Figura 17.4 Representación gráfica del intestino delgado y de los tipos celulares que componen su revestimiento epitelial. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 399.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS COMUNES

Con el fin de aumentar la superficie de la luz en el intestino delgado, su submucosa y su mucosa tienen:

- Los pliegues transversales, **pliegues circulares (válvulas de Kerckring),** comienzan en el duodeno y se extienden hasta el íleon, frenan la velocidad del quimo y amplían la superficie al doble o al triple.
- Las prolongaciones digitiformes de la lámina propia, **vellosidades,** están cubiertas por un epitelio cúbico simple y dilatan la superficie de la luz 10 veces; estas **vellosidades** miden 1,5 mm de altura en el duodeno, 1 mm en el yeyuno y 0,5 mm en el íleon; cada una posee un núcleo de tejido conjuntivo laxo vascular con un capilar linfático de terminación ciega, el **quilífero.**
- Las células del epitelio cilíndrico simple que recubren cada vellosidad tienen abundantes **microvellosidades** que agrandan la superficie de la luz 20 veces.
- Los espacios intervellosos del intestino delgado presentan las desembocaduras de las **criptas de Lieberkühn,** que multiplican la superficie de la luz por un factor de 3 o 4.

HISTOLOGÍA DEL INTESTINO DELGADO

La **mucosa** del intestino delgado consta del revestimiento epitelial, la lámina propia y la muscular de la mucosa (fig. 17.5). El epitelio cilíndrico simple que tapiza la vellosidad está compuesto por:

- Las **células absorbentes de la superficie,** las más numerosas, funcionan en la última fase de la digestión y en la absorción de aminoácidos, lípidos e hidratos de carbono. Estas células disponen de 3.000 microvellosidades cubiertas de un glucocáliz; el glucocáliz abarca sobre todo **enterocinasas, aminopeptidasas** y **oligosacaridasas,** enzimas que digieren oligopéptidos y oligosacáridos. La cara lateral de las membranas plasmáticas de estas células absorbentes se adhiere a las membranas de las células adyacentes creando complejos de unión.
- Las **células caliciformes** fabrican **mucinógeno,** un polisacárido proteínico complejo que, al entrar en contacto con el agua, se convierte en **mucina.** Al desprenderse hacia la luz, se mezcla con su contenido y se transforma en una sustancia escurridiza llamada **moco.**
- Las **células del SNED** constituyen en torno al 1% de las células epiteliales de una vellosidad, y cada una produce una hormona paracrina o endocrina específica.
- Las **células con micropliegues (células M),** situadas en el punto de contacto entre los folículos linfáticos de la lámina propia y el epitelio, poseen unos pliegues profundos: los **bolsillos intercelulares.** Estas células fagocitan los antígenos intraluminales y los traspasan a los linfocitos presentes en sus bolsillos intercelulares, que a continuación los entregan a las CPA de la lámina propia para poner en marcha una respuesta inmunitaria. Una parte de la IgA elaborada por las células plasmáticas sufre una endocitosis por las células epiteliales que la enlazan al componente secretor y liberan el complejo a la luz. La mayoría se dirige hacia el hígado; los hepatocitos crean su complejo con el componente secretor y lo expulsan a la bilis para su transporte hacia la vesícula biliar (fig. 17.6).

La **lámina propia** de la mucosa consiste en un tejido conjuntivo laxo con abundantes elementos linfáticos y capilares, y, en el centro de la vellosidad, posee **quilíferos** (v. fig. 17.5). La cara más profunda de la lámina propia, entre la base de las vellosidades y la muscular de la mucosa, está bastante vascularizada, aunque fundamentalmente queda desplazada por la profusión de glándulas intraparietales intestinales, las **criptas de Lieberkühn.** Estas glándulas se extienden desde los espacios intervellosos hasta la muscular de la mucosa, y su epitelio consta de los mismos tipos celulares que los que cubren la vellosidad, y además:

- Las **células regenerativas** proliferan para formar nuevas células del revestimiento epitelial. Tras ello, emigran a lo largo de la lámina basal hasta la punta de la vellosidad, donde se desprenden a la luz entre 5 y 7 días después de su aparición; el revestimiento epitelial del intestino delgado se renueva una vez a la semana.
- Las **células de Paneth** viven más tiempo (20 días); están situadas en la base de las criptas de Lieberkühn y alojan grandes gránulos eosinófilos que contienen **lisozima** y **defensinas,** productos antimicrobianos y el **factor de necrosis tumoral-α.**

La **muscular de la mucosa** está integrada por una **capa circular interna** y otra **longitudinal externa** de músculo liso. Algunos miocitos lisos sueltos penetran en el núcleo de la vellosidad y llegan hasta su extremo. La **submucosa** del intestino delgado no tiene nada especial, y su **muscular externa** está compuesta por una capa circular interna y otra longitudinal externa. Los **plexos de Meissner** y **de Auerbach** ocupan sus posiciones normales. La capa más externa es una **serosa,** salvo en ciertas zonas del duodeno, donde se trata de una **adventicia.**

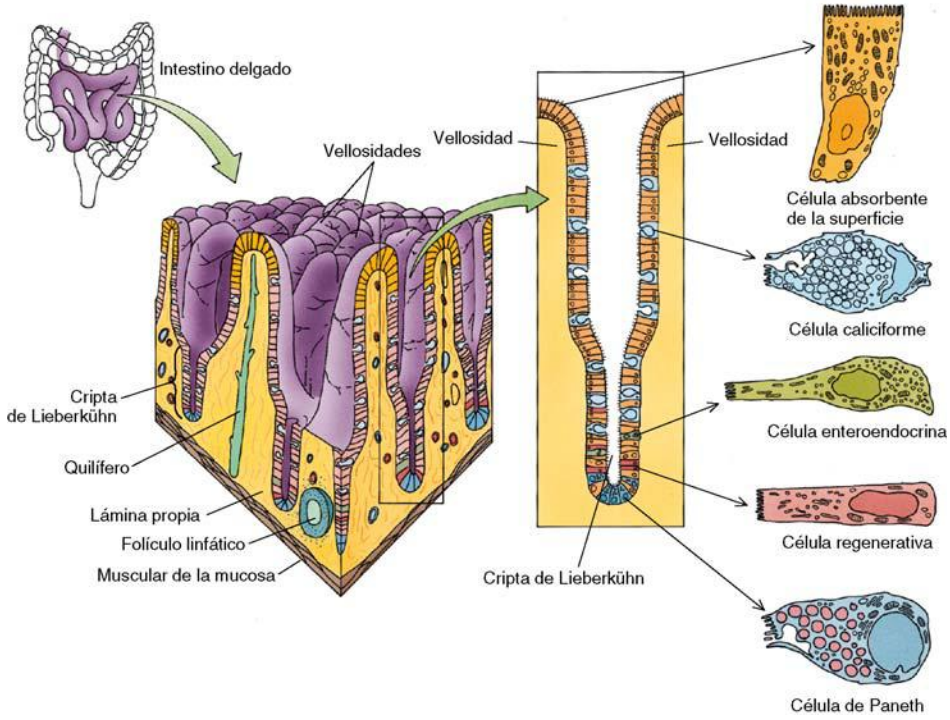


Figura 17.5 Representación gráfica del intestino delgado y de los tipos celulares que componen su revestimiento epitelial. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 399.*)

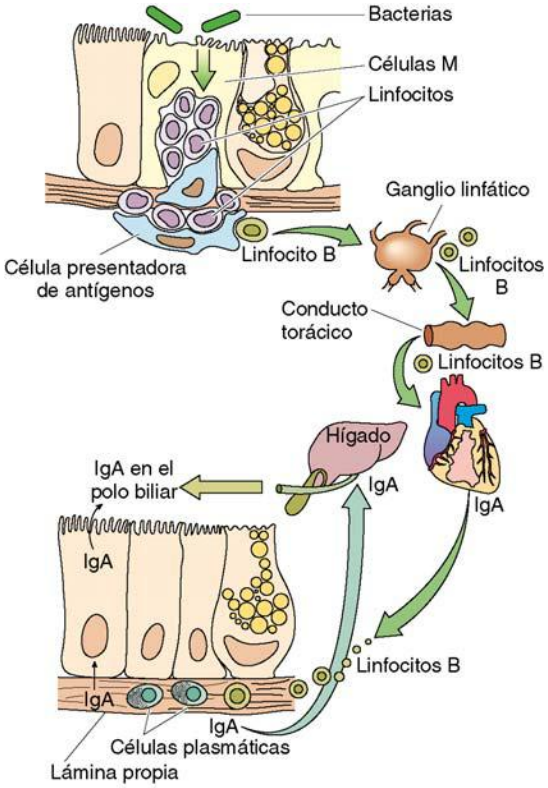


Figura 17.6 Representación gráfica de la función que cumplen las células M y la circulación de la IgA en el intestino delgado. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 405.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Las células de Paneth elaboran **defensinas** como reacción al factor de necrosis tumoral-α y a raíz de la presencia de subproductos metabólicos liberados por microorganismos. Al introducirse en las membranas fosfolipídicas de estos últimos, las defensinas forman canales iónicos que dejan salir iones desde su interior, lo que destruye al agente invasor. La **lisozima,** una enzima proteolítica también fabricada por las células de Paneth, degrada un componente de la membrana bacteriana, el peptidoglucano, lo que acaba con el microorganismo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Diferencias regionales en la histología del intestino delgado

Las tres regiones del intestino delgado pueden distinguirse entre sí mediante unas variaciones mínimas de su aspecto histológico.

- Las vellosidades son más altas en el duodeno (1,5 mm), que en el yeyuno (1 mm) y que en el íleon (0,5 mm).
- La principal diferencia es la existencia de las glándulas de Brunner en la submucosa del duodeno.
- Las placas de Peyer, que son grupos de folículos linfáticos, están presentes en la lámina propia del íleon. El yeyuno no tiene ni glándulas en su submucosa, ni placas de Peyer en su lámina propia.

El duodeno recibe el **conducto colédoco** y el **conducto pancreático** en la **papila duodenal** (ampolla de Vater). Las **glándulas de Brunner (glándulas duodenales)** son tubuloalveolares, están ramificadas y desembocan en la base de las criptas de Lieberkühn. Su actividad produce un líquido seromucoso cargado de bicarbonatos, que sirve para neutralizar el quimo ácido procedente del estómago. Estas glándulas también fabrican la hormona **urogastrona (factor de crecimiento epidérmico humano),** que inhibe la elaboración de HCl en las células parietales y estimula los procesos mitóticos de las células epiteliales.

HISTOFISIOLOGÍA DEL INTESTINO DELGADO

La **motilidad** del intestino delgado tiene dos fases: **contracciones de mezcla,** que son fenómenos circunscritos destinados a dejar expuesto el contenido de la luz intestinal frente a su revestimiento epitelial, y **contracciones de propulsión (ondas peristálticas),** que lo desplazan a lo largo de su recorrido. Este movimiento es lento, más o menos de 1 a 2 cm/min, y el quimo llegado al duodeno desde el estómago pasa de 6 a 12 h en el intestino delgado. Las contracciones de propulsión están controladas por el **plexo de Auerbach** y por las hormonas derivadas de las SNED colecistocinina, gastrina, motilina, sustancia P y serotonina, que aumentan la motilidad, y secretina y glucagón, que la frenan (v. tabla 17.1).

- Las **glándulas del intestino delgado segregan** 2 l de una secreción seromucosa al día. Este proceso se encuentra básicamente dominado por el plexo submucoso de Meissner, aunque también sufre la influencia de las hormonas secretina y colecistocinina, originadas en las SNED.
- La **digestión** de las sustancias nutritivas que ocupan la luz del intestino delgado se debe a la presencia de enzimas, llegadas sobre todo desde el páncreas y la bilis hepática, que se concentra y expulsa a partir de la vesícula biliar. El mecanismo de la digestión comienza en la cavidad oral y en el estómago, y sigue en el duodeno, donde las enzimas pancreáticas degradan los diversos componentes del quimo en oligopéptidos y dipéptidos, más oligosacáridos y disacáridos. Las **enterocinasas** y **aminopeptidasas,** situadas en el glucocáliz de las microvellosidades, completan la digestión de las proteínas en aminoácidos y en dipéptidos y tripéptidos, que acaban captados por las células absorbentes de la superficie para transformarlos en aminoácidos mediante las **peptidasas citoplásmicas.** El glucocáliz también contiene **oligosacaridasas (lactasa, maltasa, sacarasa** y **α-dextrinasa)** que concluyen la digestión de los hidratos de carbono de la alimentación al descomponer los oligosacáridos en monosacáridos para su incorporación a través de las células absorbentes de la superficie. Las sales biliares emulsionan en **micelas** los lípidos existentes en el quimo, y la lipasa pancreática los divide en ácidos grasos y monoglicéridos, que difunden a través de la membrana plasmática de las microvellosidades.
- La **absorción** (fig. 17.7) de los productos finales de la digestión y los electrólitos y el agua tiene lugar de manera predominante en el intestino delgado y el grueso, aunque determinadas sustancias, como el alcohol, también se absorben en el estómago. Todos los días llegan enormes cantidades a las células absorbentes de la superficie en el intestino delgado, contando 1 kg de lípidos, 0,5 kg de proteínas e hidratos de carbono, unos 35 g de sodio y 7 l de líquido. Los **aminoácidos** y los **monoglicéridos** pasan al centro de la vellosidad, penetran en los afluentes de la vena porta hepática y van hacia el hígado para cumplir su acción posterior. Los monoglicéridos y los **ácidos grasos de cadena larga** se unen a las proteínas intracelulares ligadoras de ácidos grasos, y se introducen en el retículo endoplásmico liso para su esterificación en triglicéridos por la **acil CoA-sintetasa** y las **aciltransferasas.** Estos triglicéridos, ensamblados con proteínas, se transportan hacia la membrana basolateral para su liberación hacia el núcleo de la vellosidad como **quilomicrones** que se incorporan a los quilíferos, hasta dejarlos repletos de un líquido cargado de lípidos, el **quilo.** El quilífero se vacía por las contracciones rítmicas de las tiras de músculo liso derivadas de la capa circular interna de la muscular de la mucosa, lo que expulsa el quilo hacia el plexo linfático submucoso. A continuación, se transporta hacia el conducto torácico para verterse en la unión entre la vena subclavia y la vena yugular interna izquierdas. Los ácidos grasos que no lleguen a tener 12 carbonos de longitud eluden el proceso de reesterificación; en su lugar, se dirigen a la membrana plasmática basolateral para salir a la parte central de la vellosidad y viajar hasta la vena porta hepática y, por ella, hacia el hígado.

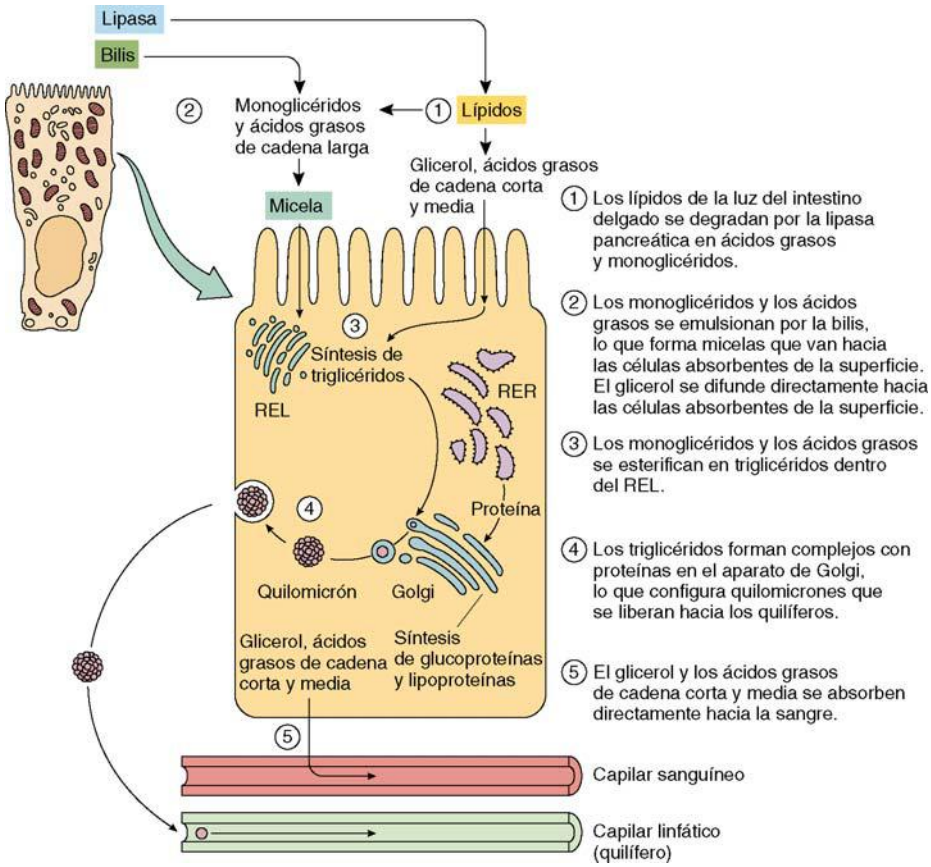

Lipasa
Bilis
Monoglicéridos y ácidos grasos de cadena larga
Lípidos
Glicerol, ácidos grasos de cadena corta y media
Micela
Síntesis de triglicéridos
REL
RER
Proteína
Quilomicrón
Golgi
Glicerol, ácidos grasos de cadena corta y media
Síntesis de glucoproteínas y lipoproteínas
Capilar sanguíneo
Capilar linfático (quilífero)
1 Los lípidos de la luz del intestino delgado se degradan por la lipasa pancreática en ácidos grasos y monoglicéridos.
2 Los monoglicéridos y los ácidos grasos se emulsionan por la bilis, lo que forma micelas que van hacia las células absorbentes de la superficie. El glicerol se difunde directamente hacia las células absorbentes de la superficie.
3 Los monoglicéridos y los ácidos grasos se esterifican en triglicéridos dentro del REL.
4 Los triglicéridos forman complejos con proteínas en el aparato de Golgi, lo que configura quilomicrones que se liberan hacia los quilíferos.
5 El glicerol y los ácidos grasos de cadena corta y media se absorben directamente hacia la sangre.

Figura 17.7 Representación gráfica de la absorción de las grasas en las células absorbentes de la superficie del intestino delgado. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 407.*)

Tabla 17.1 CÉLULAS DEL SISTEMA NEUROENDOCRINO DIFUSO EN EL TUBO DIGESTIVO

Célula	Localización	Hormona producida	Función
A	Estómago, intestino delgado	Glucagón	Elevación de la glucemia
D	Estómago, intestinos	Somatostatina	Inhibición de la liberación hormonal en las células del SNED
EC	Estómago, intestinos	Serotonina, sustancia P	Aumento de los movimientos peristálticos
ECL	Estómago	Histamina	Estimulación de la secreción de HCl
G	Estómago, intestino delgado	Gastrina	Estimulación de la secreción de HCl; motilidad gástrica
GL	Estómago, intestinos	Glicentina	Elevación de la glucemia
I	Intestino delgado	Colecistocinina	Estimulación de la liberación de enzimas pancreáticas y contracción de la vesícula biliar
K	Intestino delgado	Polipéptido gástrico inhibidor	Inhibición de la secreción de HCl
Mo	Intestino delgado	Motilina	Aumento del peristaltismo intestinal
N	Intestino delgado	Neurotensina	Disminución del peristaltismo intestinal
PP	Estómago, intestino grueso	Polipéptido pancreático	Estimulación de la liberación enzimática en las células principales; inhibición de la liberación de enzimas pancreáticas
S	Intestino delgado	Secretina	Estimulación de la liberación del amortiguador pancreático
VIP	Estómago, intestinos	Péptido intestinal vasoactivo	Aumento del peristaltismo intestinal; estimulación de la eliminación de agua e iones

EC, célula enterocromafín; ECL, célula de tipo enterocromafín; G, célula productora de gastrina; GL, célula productora de glicentina; HCl, ácido clorhídrico; MO, célula productora de motilina; N, célula productora de neurotensina; PP, célula productora de polipéptido pancreático; VIP, célula productora de péptido intestinal vasoactivo.
Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 392.*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Intestino grueso

El **intestino grueso,** que mide alrededor de 1,5 m de largo, abarca el ciego, el apéndice, el colon, el recto y el ano. Desde el punto de vista histológico, salvo el apéndice y el ano, estas regiones son muy parecidas y se denominan **colon.** El colon actúa en la absorción de agua, electrólitos y gases, y en la compactación del quimo que recibe del íleon para generar las heces.

El colon se asemeja al intestino delgado, excepto que su diámetro es mayor y que no tiene vellosidades.

- Las **criptas de Lieberkühn** recuerdan a sus equivalentes del intestino delgado, pero carecen de células de Paneth, poseen pocas células del SNED y presentan una cantidad más alta de células caliciformes (fig. 17.8). Aunque a primera vista podría parecer que la mayoría de las células epiteliales son caliciformes, en realidad más de la mitad son células absorbentes de la superficie. Al igual que en otras regiones del tubo digestivo, su revestimiento epitelial se renueva por completo como mínimo una vez a la semana gracias a la actividad mitótica de las células regenerativas.
- La lámina propia, la muscular de la mucosa y la submucosa no ofrecen nada nuevo.
- La **muscular externa** está modificada en el sentido de que gran parte de las fibras musculares lisas de la capa longitudinal externa se reúnen en tres bandas finas de músculo, las **tenias del colon,** que mantienen un tono casi constante, lo que las vuelve más cortas que el propio colon.
- El colon forma una secuencia lineal de bolsas, llamadas **haustras del colon,** a lo largo de su longitud.
- Todo el colon está tapizado por una **serosa** menos el ano, donde se fija a la pared corporal mediante una adventicia de tejido conjuntivo. Durante el recorrido del colon, la serosa crea unas evaginaciones llenas de grasa, conocidas como **apéndices epiploicos.**

La **función** del **colon** es la secreción de un moco con gran cantidad de bicarbonato; también **absorbe** más líquido y electrólitos del contenido intestinal, lo que determina la **compactación** de las heces. Cada día, el colon recupera en torno a 1,4 l de líquidos que llevan electrólitos y reduce el volumen diario de las heces más o menos a 100 ml. El colon absorbe aproximadamente de 6 a 9 l de gases diarios, y no expulsa más que unos 0,5 a 1 l como flato. Las criptas de Lieberkühn del **recto** siguen una distribución poco densa y más profunda que en el colon; por lo demás, este tramo guarda un gran parecido con el colon.

- El **conducto anal** mide de 3 a 4 cm, es más estrecho que el recto, y en su mitad inferior ni siquiera posee las criptas de Lieberkühn poco profundas que hay en su mitad superior.
- La mucosa anal presenta unos pliegues longitudinales, las **columnas anales** (de Morgagni), que convergen en la **línea pectínea** para formar las **válvulas anales** que albergan los **senos anales** similares a bolsas.
- El conducto anal está tapizado por un epitelio cúbico simple que se convierte en pavimentoso estratificado no queratinizado pasada la línea pectínea. La **lámina propia** fibroelástica aloja las **glándulas perianales** en el ano; a este nivel existen folículos pilosos y sus glándulas sebáceas acompañantes.
- La **muscular de la mucosa** está representada, pero no se extiende más allá de la línea pectínea. El tejido conjuntivo fibroelástico de la **submucosa** del conducto anal tiene un **plexo venoso hemorroidal interno** por encima de la línea pectínea y un **plexo venoso hemorroidal externo** por debajo, justo antes de llegar al orificio anal.
- La **muscular externa** no ofrece novedades salvo que la **capa circular** interna está engrosada en la línea pectínea para originar el **músculo esfínter interno del ano,** y la capa longitudinal externa se ve sustituida por una membrana fibroelástica que rodea al esfínter interno del ano. El **músculo esfínter externo del ano** está integrado por unos espesamientos del músculo estriado que hay en el suelo de la pelvis y envuelve al esfínter interno del ano y a la vaina fibroelástica. Este esfínter de músculo estriado permite el control voluntario sobre el ano.
- La capa más externa del colon es una **serosa.**

El **apéndice** es una estrecha evaginación del ciego que mide de 5 a 6 cm de longitud y cuya luz estrellada se encuentra revestida por un epitelio cilíndrico simple compuesto por células absorbentes de la superficie, células caliciformes y células M, que linda con los folículos linfáticos de la lámina propia. Las criptas de Lieberkühn son escasas y poco profundas, y están constituidas por células absorbentes de la superficie, células caliciformes, células regenerativas, numerosas células del SNED y células de Paneth aisladas. La lámina propia corresponde a un tejido conjuntivo laxo dotado de abundantes linfocitos y folículos linfáticos. La **muscular de la mucosa,** la **submucosa** y la **muscular externa** siguen la misma organización general del tubo digestivo. La capa más externa del apéndice es una **serosa.**

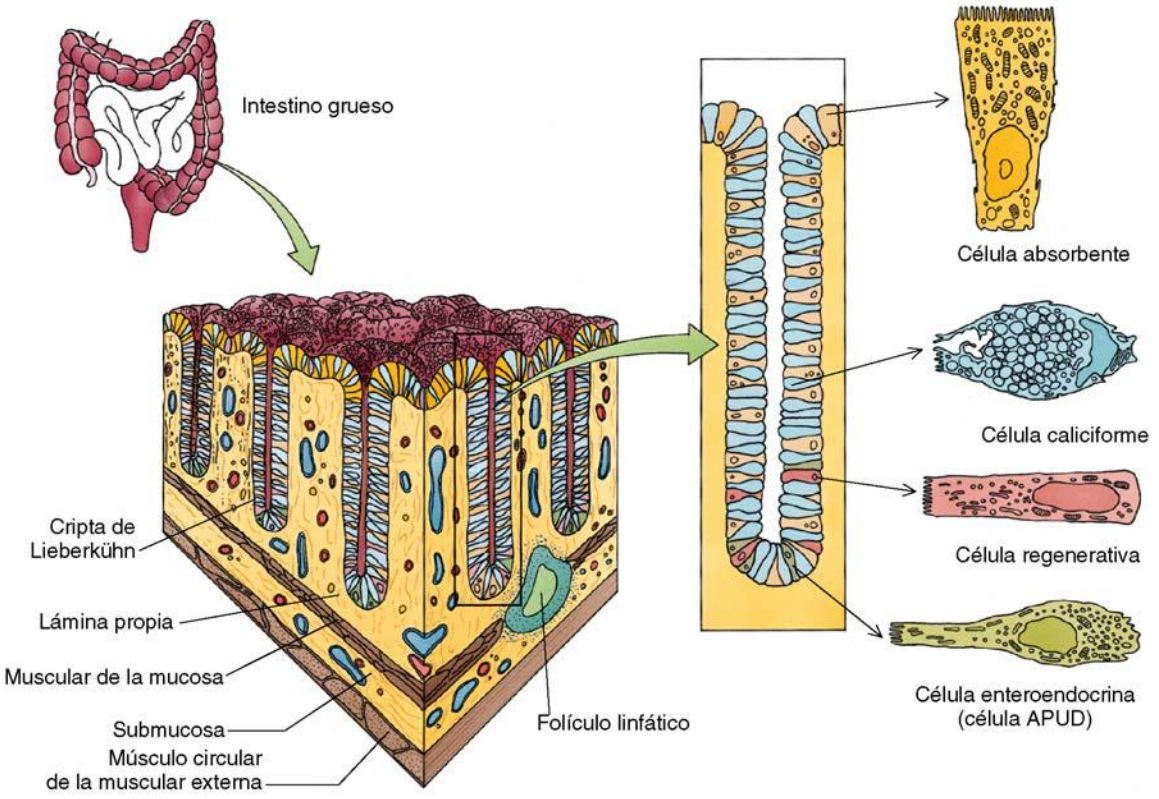


Figura 17.8 Representación gráfica del colon y de los tipos celulares que integran su revestimiento epitelial. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 408.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **enfermedad de Crohn** consiste en una inflamación crónica de la pared del tubo digestivo que afecta más a menudo al íleon y al colon. Se piensa que es un trastorno de naturaleza inmunitaria que puede tener componentes genéticos y ambientales. Sigue una distribución equivalente entre los hombres y las mujeres, con una primera aparición normalmente entre los 15 y los 25 años, pero casi siempre antes de los 35. Los síntomas más habituales son fiebre, diarrea crónica acompañada por una posible hemorragia, cólicos de diversa gravedad, adelgazamiento e inapetencia. Su duración puede ser de varias semanas y a continuación resolverse de manera espontánea, para acabar por recidivar al cabo de diversos intervalos indeterminados con un grado variable de intensidad. El lugar de la inflamación puede ser el mismo que antes, o propagarse hacia otras regiones del tubo digestivo. Sus complicaciones más corrientes son la creación de fístulas y la obstrucción del propio tubo digestivo, y en el colon llega a dar lugar a un cáncer colorrectal. Aunque la enfermedad de Crohn es incurable, sus tratamientos paliativos consisten en el empleo de astringentes y antiinflamatorios, antibióticos, inmunomoduladores, modificaciones dietéticas y, en caso de que sea necesario, la resección quirúrgica de las áreas en cuestión.

Las personas con **cólera** han tomado agua o comida infectados por el *Vibrio cholerae,* un microorganismo que produce la toxina colérica. Aunque sea una enfermedad de muy fácil tratamiento, está difundida por las regiones tropicales y subtropicales de países en desarrollo, donde es la responsable de una gran mortalidad. Su prevención se logra si se recurre a las condiciones higiénicas oportunas y se trata con antibióticos y con una administración rápida de líquidos que guarden un equilibrio electrolítico para reponer las pérdidas de líquidos y electrólitos, hasta de 10 l/día debido a una diarrea incontenible.

El **gas intestinal** es un subproducto del metabolismo bacteriano más aire deglutido. Los componentes odoríferos de las heces son los mercaptanos, el indol y el sulfuro de hidrógeno, y el del flato es el metano. Como el gas metano se mezcla con O_2, CO_2 y H_2, resulta bastante inflamable, y a veces durante una cauterización en el curso de una sigmoidoscopia, pueden producirse pequeñas explosiones limitadas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

18 APARATO DIGESTIVO: GLÁNDULAS

Las **glándulas** del aparato digestivo están situadas en la pared del tubo digestivo, en el caso de las **glándulas intraparietales,** y fuera de ella, en el de las **glándulas extraparietales,** como las glándulas salivales mayores (glándulas parótida, submandibular y sublingual), el páncreas y el hígado (más la vesícula biliar), cuyas secreciones llegan hasta la luz del tubo digestivo a través de un sistema de conductos.

TÉRMINOS CLAVE

- **Glándulas salivales**
- **Páncreas exocrino**
- **Páncreas endocrino**
- **Hígado**
- **Lobulillos hepáticos**
- **Hepatocitos**
- **Vesícula biliar**

Glándulas salivales mayores

Las **glándulas salivales mayores** (fig. 18.1), la parótida, la submandibular y la sublingual, son glándulas tubuloalveolares compuestas que segregan saliva.

- Cada glándula salival mayor está rodeada por una **cápsula** de tejido conjuntivo que manda **tabiques** de este mismo tejido hacia el parénquima glandular para dividirlo en lóbulos y lobulillos.
- Los elementos neurovasculares recorren estos tabiques de tejido conjuntivo para irrigar el **parénquima** de la glándula. El parénquima es la porción secretora, que consta de ácinos, túbulos o ambos, y una porción de conductos que culmina en el conducto principal de la glándula.
- La unidad funcional de una glándula salival, el **salivón,** está compuesta de un ácino y sus conductos intercalares y estriados.

Tres tipos de células forman la porción secretora de una glándula salival: serosas, mucosas y mioepiteliales.

- Las **células serosas** se parecen a una pirámide truncada, y generan un líquido acuoso constituido fundamentalmente por agua, electrólitos y enzimas **(amilasa** y **lipasa salival)** que comienza la digestión en la cavidad oral. Además, sus secreciones llevan calicreína y los productos antibacterianos lisozima y lactoferrina. El almacenamiento tiene lugar en unos **gránulos de cimógeno** de situación apical (gránulos secretores) hasta que se provoque su liberación.
- Las **células mucosas** son semejantes a las células serosas, pero su citoplasma apical alberga gránulos secretores llenos de **mucinógeno,** un proteoglucano que, al expulsarse, se hidrata para formar **mucina.** Cuando la mucina se mezcla con la secreción, se convierte en **moco.**
- Loa **ácinos** están integrados exclusivamente por células serosas, células mucosas o células mucosas pero coronadas por unas cuantas células serosas que dan lugar a **semilunas serosas.** Cada ácino está envuelto por una lámina basal, y **células mioepiteliales** cuya contracción ayuda a emitir el producto secretor del ácino hacia la luz para incorporarse a los conductos.

Los **conductos** de las glándulas salivales nacen como unos tubos muy estrechos, tapizados por un epitelio cúbico simple, llamados **conductos intercalares.**

- La secreción que penetra en estos conductos y es isotónica respecto a la sangre se denomina **saliva primaria.** Los **conductos estriados,** más amplios y revestidos por células epiteliales cilíndricas bajas, reciben la saliva primaria.
- Las membranas plasmáticas basales de estas células exhiben numerosos pliegues cargados de mitocondrias que sacan Na^+ de la luz del conducto por transporte activo y meten K^+ y HCO_3^- en ella, lo que modifica la saliva primaria en una **saliva secundaria** hipotónica. Varios conductos estriados se reúnen para originar los conductos intralobulillares, que confluyen en el inicio de los conductos excretores, que son más grandes.
- El conducto excretor principal que deja salir la saliva hacia la cavidad oral suele estar recubierto por un epitelio cúbico estratificado o seudoestratificado.

Las células plasmáticas del **estroma** de tejido conjuntivo elaboran **dímeros de IgA** que se mantienen unidos entre sí por una **cadena J.** Las células acinares y las células de los conductos estriados captan estos dímeros y allí se añade el componente secretor, lo que genera la IgA secretora que pasa a la luz del ácino o del conducto estriado.

Al revés que las glándulas salivales menores, las mayores segregan según las necesidades, y su producción está controlada por todo el proceso de oler el alimento, masticar y vomitar. La fabricación de saliva

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

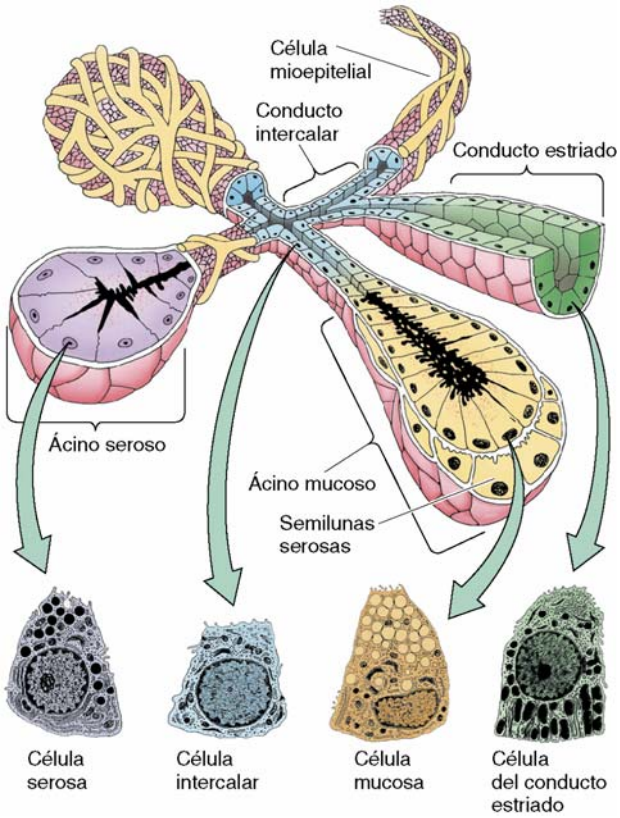


Figura 18.1 Descripción general de una glándula salival mayor. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 414.*)

está en torno a 1 l/día y baja con el miedo y el cansancio, así como durante el sueño. La inervación parasimpática provoca el flujo de una saliva eminentemente acuosa, mientras que la simpática causa la emisión de una saliva más viscosa.

De las glándulas salivales mayores, la **glándula parótida** fabrica una secreción serosa, alrededor del 30% de la saliva, mientras que la **glándula submandibular** se encarga del 60% y la **glándula sublingual** solo del 5%. Estas dos últimas glándulas liberan una **saliva mixta.**

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El **flujo de saliva** resulta fundamental para la conservación de la salud oral porque su acción limpia los dientes, mantiene húmeda la mucosa oral y ofrece la primera línea de defensa frente a los microorganismos invasores. Asimismo, al empapar los alimentos, permite la formación de un bolo compacto, pero flexible y deslizante, que puede deglutirse con facilidad. El caudal de saliva es normal en un estado de relajación; sin embargo, cuando una persona está asustada o nerviosa, la boca se seca. Esta situación era de sobra conocida en la época de la Inquisición, y los tribunales la utilizaron a la hora de sus procesamientos. Se daba harina al acusado para que la tragase presuponiendo que si alguien no era culpable, no se pondría nervioso ni asustado y sería capaz de elaborar la suficiente cantidad de saliva para hacerlo. Naturalmente, el acusado siempre estaba nervioso y asustado, y por la escasa cantidad de saliva no conseguía tragar la harina, lo que se tomaba como una prueba irrefutable de su culpabilidad de acuerdo con la denuncia.

La **parotiditis** es una virosis cuya frecuencia es superior entre los niños de 5 a 15 años. Se transmite por el contenido vírico de las gotitas de saliva que salen en suspensión aérea después de que una persona infectada tosa cerca de otra sana o de que esta entre en contacto con un objeto sobre el que haya ido a parar saliva de alguien infectado. El período de incubación de la parotiditis es de 2 a 3 semanas, pasadas las cuales el paciente entra en letargo, tiene cefalea y sufre inapetencia. El síntoma más frecuente es la hinchazón dolorosa de las glándulas parótidas, acompañada por una fiebre de 39° a 40°. La mayor parte de los niños de EE. UU. están vacunados contra la parotiditis, por lo que su incidencia es muy baja. Este proceso es mucho más grave en los varones por la posibilidad de que se propague a un testículo o a ambos, donde puede ocasionar esterilidad, o a las meninges y al páncreas, pero la infección suele resolverse de manera espontánea.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Páncreas

El **páncreas** es una glándula que mide 25 cm de longitud, pesa unos 150 g y posee un componente exocrino y otro endocrino. Su frágil cápsula de tejido conjuntivo manda tabiques hacia el parénquima glandular, que no solo lo subdivide en lóbulos y lobulillos, sino que también transportan todo un sistema de conductos y elementos neurovasculares para abastecer este órgano. La **porción exocrina** ocupa la mayor parte del órgano, y el **componente endocrino,** los islotes de Langerhans, está distribuido formando unos conglomerados esféricos muy vascularizados de células endocrinas entre los ácinos secretores (fig. 18.2).

El **páncreas exocrino,** compuesto por unidades tubuloacinares más sus sistemas de conductos correspondientes, elabora y libera:

- En torno a 1,2 l de un líquido amortiguado que está concebido para neutralizar el quimo ácido expulsado por el estómago hacia el duodeno
- **Proenzimas** que se activan al llegar a la luz del duodeno para degradar el quimo cargado de nutrientes.

Cada **ácino** está integrado por 40 o 50 **células acinares.** La luz del ácino aloja unas cuantas **células centroacinares,** los constituyentes iniciales del sistema de conductos pancreáticos. La presencia de células centroacinares es característica del páncreas.

- Las células acinares parecen pirámides truncadas cuyo vértice está repleto de gránulos de cimógeno que contienen proenzimas. La membrana plasmática basal de cada célula acinar posee receptores para la hormona colecistocinina y el neurotransmisor acetilcolina.
- Las células centroacinares de cada ácino se comunican con los **conductos intercalares,** muchos de los cuales se unen entre sí y dan origen a los **conductos intralobulillares,** que a su vez confluyen para generar unos conductos **interlobulillares** y de mayor tamaño, que finalmente desembocan en el **conducto pancreático principal.** El conducto colédoco de la vesícula biliar y el conducto pancreático principal se juntan entre sí para perforar la pared del duodeno, formando la **ampolla de Vater** (papila duodenal).

Las **células acinares** actúan en la síntesis de proenzimas y enzimas digestivas que se almacenan y liberan tras desencadenarse el proceso por la unión de la acetilcolina procedente de las fibras posganglionares parasimpáticas sumada a la colecistocinina derivada de las células del sistema neuroendocrino difuso (SNED) del duodeno.

- Las **enzimas** expulsadas por las células acinares pancreáticas son ribonucleasa, desoxirribonucleasa, lipasa y amilasa; y las proenzimas son elastasa, quimotripsinógeno, tripsinógeno y procarboxipeptidasa.
- Las células acinares se protegen mediante la síntesis del **inhibidor de la tripsina** para impedir la activación del tripsinógeno en el interior del citosol.
- Las células de los conductos intercalares y las células centroacinares emiten el **amortiguador de bicarbonato** ante la unión a los receptores de sus membranas plasmáticas basales de la acetilcolina surgida en las fibras parasimpáticas posganglionares y de la secretina producida por las células del SNED en el duodeno. El bicarbonato se fabrica en las células de los conductos estriados al combinarse CO_2 con H_2O, que generan H_2CO_3. Esta molécula se disocia en H^+ y HCO_3^-. El bicarbonato se desprende hacia la luz del conducto a la vez que el Na^+ para mantener la neutralidad. El H^+ se dirige hacia el tejido conjuntivo para penetrar en el lecho capilar periacinar.
- Como el **mecanismo de liberación** de las enzimas y el amortiguador depende de moléculas señalizadoras distintas, su salida tiene lugar de modo independiente, aunque a veces sea simultánea.

PÁNCREAS ENDOCRINO

El páncreas endocrino está compuesto más o menos por un millón de **islotes de Langerhans,** cada uno encerrado en una fina vaina fibrosa reticular que manda fibras hacia él como medio de soporte para el **sistema porta insuloacinar,** su abundante irrigación vascular particular. Las venas que abandonan todos los islotes vagan entre los ácinos vecinos y llevan moléculas señalizadoras expulsadas por las células de los islotes para regular el funcionamiento de estos ácinos.

Cinco tipos celulares constituyen las 3.000 células poco más o menos de cada islote de Langerhans. Cada uno elabora una hormona concreta: las células α se encargan del **glucagón,** las células β sintetizan **insulina,** las células δ elaboran **somatostatina,** las células PP fabrican **polipéptido pancreático** y las células G producen **gastrina.** En la tabla 18.1 se recogen las proporciones de estas células en los islotes de Langerhans, las hormonas que fabrican y las funciones que cumplen estas últimas.

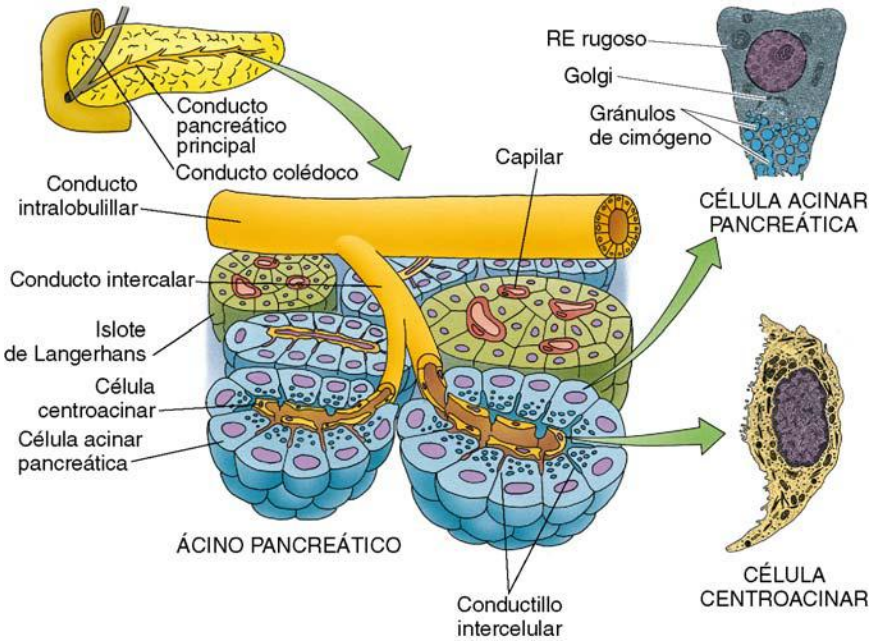


Figura 18.2 El páncreas con la representación de sus unidades tubuloacinares y su sistema de conductos, así como sus componentes endocrinos, los islotes de Langerhans. RE, retículo endoplásmico. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 418.*)

Tabla 18.1 CÉLULAS Y HORMONAS DE LOS ISLOTES DE LANGERHANS

Células	Frecuencia	Hormona producida	Función de la hormona
Célula β	70%	Insulina	Disminución de la glucemia
Célula α	20%	Glucagón	Aumento de la glucemia
Célula δ	5%		
Célula D		Somatostatina	Inhibición de la liberación de hormonas y productos exocrinos del páncreas
Célula D_1		Péptido intestinal vasoactivo	Inducción de la glucogenólisis; regulación de la motilidad intestinal; control de la secreción de iones y H_2O por los intestinos
Célula G	2-3%	Gastrina	Estimulación de la producción de HCl por las células parietales del estómago
Célula PP	2-3%	Polipéptido pancreático	Inhibición de la secreción exocrina por el páncreas

Modificado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 421.*

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **diabetes mellitus** es un proceso en el que la glucemia está por encima de lo normal. Existen dos tipos de diabetes mellitus: **tipo 1,** que comienza en la juventud porque el paciente no elabora la suficiente cantidad de insulina, y **tipo 2,** que se inicia más tarde a lo largo de la vida, cuando el paciente sí produce esa cantidad, pero el organismo se vuelve resistente a sus efectos. La principal causa de la diabetes mellitus de tipo 2 es la obesidad, aunque el ascenso continuo de las concentraciones de corticoesteroides y la pancreatitis son otros factores que influyen en la aparición de esta enfermedad. Con el creciente aumento de la incidencia de la obesidad entre los niños y los adultos en EE. UU., ha subido la incidencia de la diabetes mellitus de tipo 2. En un primer momento, no existen síntomas patentes de la diabetes de tipo 2, pero pasados unos años de vida con esta alteración empiezan a notarse. El cuadro consta de un incremento de la diuresis, sensación de sed, cansancio, deshidratación, mareo, confusión, vista borrosa y convulsiones. A estas alturas es cuando el paciente suele acudir al médico, y los análisis de sangre muestran una glucemia muy alta. Las secuelas a largo plazo pueden ser muy importantes, como los problemas circulatorios, hipertensión arterial, lesiones cardíacas, gangrena de las extremidades, insuficiencia renal y ceguera. El tratamiento consiste en el descenso de la glucemia, que en la diabetes de tipo 2 puede llevarse a cabo mediante la dieta y el ejercicio, además de medicamentos en algunos casos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hígado

Las células parenquimatosas del **hígado,** la glándula más grande del organismo, son los **hepatocitos,** que elaboran la secreción exocrina –bilis– y forman una multitud de productos endocrinos que difunden hacia la sangre. Casi todo el órgano está revestido por el **peritoneo,** bajo el cual hay un tejido conjuntivo fibroelástico débilmente adherido que se llama **cápsula de Glisson.** Los componentes del tejido conjuntivo, surgidos de la cápsula, penetran en el parénquima del hígado a nivel del **hilio hepático** y llevan o sacan elementos vasculares, linfáticos y biliares de su interior. Las arterias hepáticas derecha e izquierda aportan alrededor del 25% del oxígeno que recibe el hígado, mientras que el 75% restante llega a partir de la sangre cargada de nutrientes que conduce la **vena porta hepática,** procedente de todo el tubo digestivo y del bazo. Las **venas hepáticas** extraen sangre del hígado desde su parte posterior, no en el hilio hepático, para vaciarla en la **vena cava inferior** (fig. 18.3).

LOBULILLO HEPÁTICO CLÁSICO

El hígado actúa como un depósito central, al recibir sangre que transporta todos los nutrientes absorbidos por el tubo digestivo, salvo los quilomicrones. También le llega sangre desde el bazo que porta hierro y productos de degradación de los glóbulos rojos viejos destruidos por dicho órgano. Los hepatocitos no solo procesan estos nutrientes, los almacenan y los convierten en compuestos utilizables por las células del organismo, sino que también eliminan sustancias tóxicas.

- El hígado está organizado en unas figuras hexagonales muy vascularizadas, los **lobulillos clásicos,** que miden 2 mm de altura y menos de 1 mm en sentido transversal (v. fig. 18.3). En algunos animales, se encuentran delimitados por tejido conjuntivo, pero en el hombre su grosor es demasiado fino como para poder determinar unos bordes con claridad.
- Sin embargo, estos ingredientes de tejido conjuntivo ganan espesor, incluso en el hígado humano, a nivel de la unión entre tres lobulillos clásicos en un **espacio (tríada) portal,** que alberga ramas delgadas de la vena porta, la arteria hepática, el conducto biliar interlobulillar y un vaso linfático (v. fig. 18.3).
- Únicamente tres de los espacios portales asociados a los seis lados longitudinales del lobulillo clásico se hallan perfectamente determinados. Están dispuestos de tal manera que ocupan lados alternos de cada lobulillo.
- Un **tabique limitante** cilíndrico, integrado por hepatocitos modificados, rodea a cada espacio portal pero está separado del tejido conjuntivo por el **espacio de Moll.**
- Cada rama de la arteria hepática da origen en el espacio portal a numerosas ramas más pequeñas, las **arteriolas de distribución,** que parecen las patas de un ciempiés al envolver las paredes adyacentes del lobulillo hexagonal, hasta alcanzar las arteriolas de distribución correspondientes al espacio portal vecino.
- Las **arteriolas de entrada** todavía más pequeñas nacen de las arteriolas de distribución para abastecer el parénquima de cada lobulillo clásico. Las ramas de la vena porta emulan a las de la arteria hepática, y forman **venas de distribución** y **vénulas de entrada.**
- Los conductos biliares interlobulillares están irrigados por el **plexo capilar peribiliar.** La bilis, lanzada hacia los conductos biliares, se transfiere a la vesícula biliar para su acumulación y futura liberación.

El centro de cada lobulillo clásico presenta una **vena central** de disposición longitudinal, el nacimiento de la **vena hepática** (v. fig. 18.3). Desde ella irradian capas anastomosadas de células hepáticas, generando unos canales vasculares abiertos entre ellas, que reciben el nombre de **sinusoides hepáticos,** y desembocan en la vena central. Las arteriolas y las vénulas de entrada vacían su sangre en los sinusoides hepáticos y a continuación en la vena central. Al salir del lobulillo, la vena central vierte en la **vena sublobulillar,** que recibe muchas venas centrales más procedentes de otros lobulillos clásicos. Las venas sublobulillares confluyen para crear las **venas colectoras** que más adelante constituyen la vena hepática, vaso que extrae la sangre del hígado y la dirige hacia la vena cava inferior.

TRES CONCEPTOS SOBRE LOS LOBULILLOS HEPÁTICOS

- Según se señaló antes, el **lobulillo hepático clásico** consiste en una figura hexagonal en la que la sangre circula desde su periferia hacia el centro, y la bilis lo hace en sentido opuesto (fig. 18.4).
- Por regla general, el flujo de los productos de secreción exocrina va hacia el centro de un lobulillo: de ahí que se haya ideado otro lobulillo en el que, en una imagen bidimensional del hígado, se concibiera que tres venas centrales contiguas ocuparan los vértices de un lobulillo y el espacio portal pasara así a ser su centro, lo que se denomina **lobulillo portal,** donde la bilis avanza hacia el centro, tal como cabría esperar de una glándula exocrina.
- El tercer modelo está basado en el movimiento de la sangre. Se observan tres zonas romboidales y concéntricas de hepatocitos, lo que se llama el **ácino de Rappaport:** las más próximas a la vena central corresponden a la zona 3, las más cercanas a la periferia del ácino de Rappaport son la zona 1, y las que quedan en la región entre ambas son la zona 2. Los límites del ácino están trazados mediante cuatro

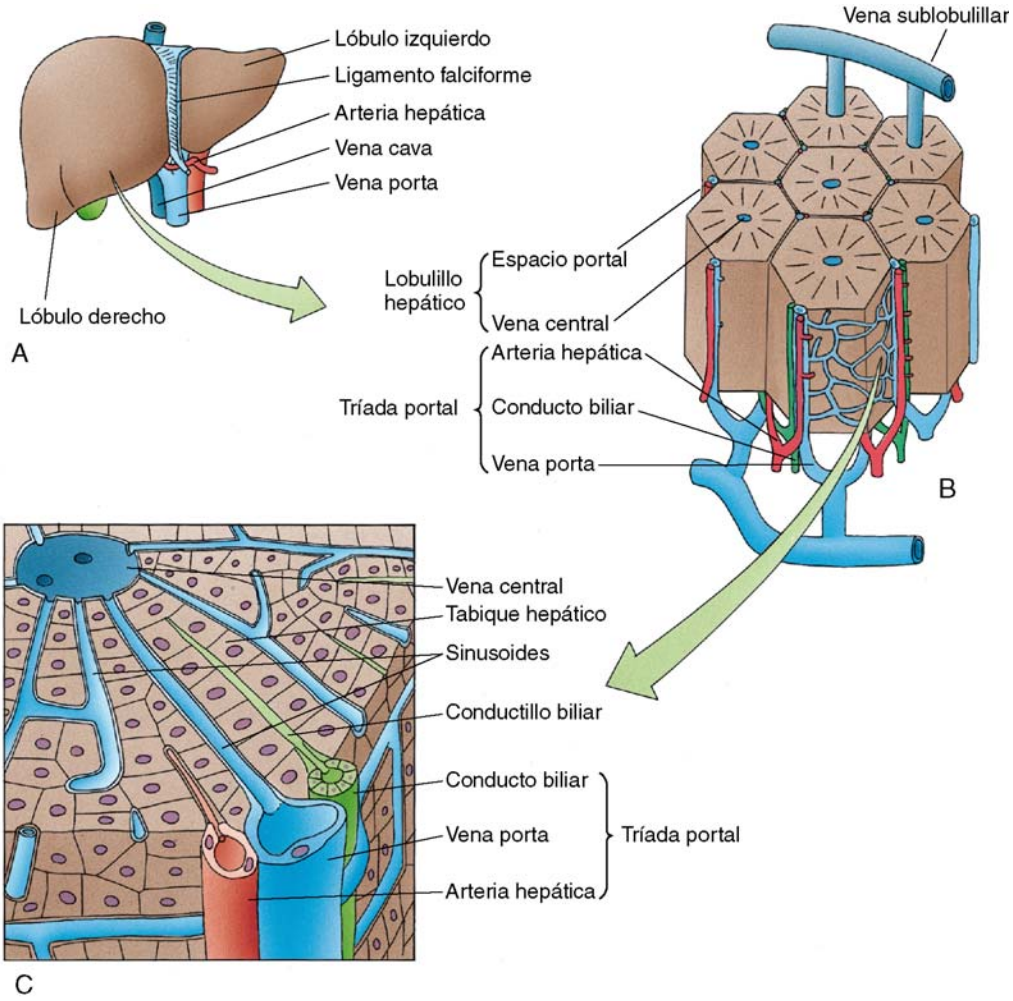


Figura 18.3 Hígado. **A.** Anatomía macroscópica. **B.** Lobulillos clásicos en los que se indica su riego vascular, su drenaje y las vías biliares. **C.** Fragmento de un lobulillo clásico que pone de manifiesto sus diversos componentes. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 424.*)

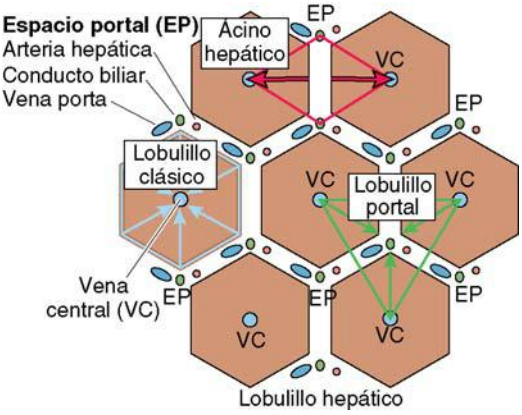


Figura 18.4 Los tres conceptos del lobulillo hepático: lobulillo clásico, lobulillo portal y el ácino de Rappaport. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 425.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

líneas imaginarias, que van desde una vena central hacia el espacio portal, la vena central colindante y el espacio portal opuesto, para volver a la vena central inicial. El centro del ácino es la arteriola de distribución.

SINUSOIDES HEPÁTICOS, TABIQUES DE CÉLULAS HEPÁTICAS Y HEPATOCITOS

Los tabiques de células hepáticas de un hombre adulto, configurados por una sola capa de hepatocitos, se anastomosan entre sí en su trayecto desde la vena central hasta alcanzar los bordes de un lobulillo clásico, de modo semejante a los rayos de una rueda. Los espacios que quedan entre ellos están ocupados por los **sinusoides hepáticos,** delimitados por las **células del revestimiento sinusoidal** perforadas. Este endotelio es poroso porque sus células tienen huecos intercelulares hasta de 0,5 µm. Las **células de Kupffer** (macrófagos residentes) están situadas en la cara sinusoidal de las células endoteliales (fig. 18.5).

- Las células del revestimiento sinusoidal se encuentran separadas del tabique de hepatocitos por un espacio con una anchura de 0,2 a 0,5 µm, el **espacio perisinusoidal de Disse,** donde tiene lugar el intercambio de sustancias entre el **dominio basolateral** de los hepatocitos y la sangre, lo que impide que los hepatocitos entren en contacto con el torrente circulatorio. Para aumentar su superficie, los hepatocitos adquieren microvellosidades en el lado que linda con el espacio de Disse.
- Asimismo, este espacio contiene fibras de colágeno, la mayoría del tipo III, pero también las hay de los tipos I y IV, y dos tipos de células: **células granulosas,** que se piensa que son linfocitos citolíticos naturales, y las escasas **células de Ito** (también llamadas **células almacenadoras de grasa** o **células estrelladas hepáticas).**
  - Las células de Ito guardan grasas y vitamina A, elaboran colágeno de tipo III y otros componentes de la matriz extracelular para su expulsión hacia el espacio de Disse, así como factores de crecimiento.
- Como respuesta a la activación del **factor de crecimiento tumoral-β (TGF-β)** por los hepatocitos y las células de Kupffer, las células estrelladas hepáticas no solo aumentan su producción y liberación de colágeno, lo que reduce la porosidad del endotelio, sino que también se transforman en **miofibroblastos,** células que descienden la circulación sanguínea que llega a los senos hepáticos y facilitan la hipertensión portal de origen cirrótico.

Los **hepatocitos** son células grandes y poligonales, con un diámetro de 20 a 30 µm, que se encuentran muy apretados en los tabiques independientes de células hepáticas. Cada hepatocito tiene:

- **Dominios laterales,** donde entra en contacto con otros hepatocitos y constituye estrechos conductos intercelulares, los **conductillos biliares,** a los que vacían la bilis primaria por transporte activo.
- **Dominios sinusoidales,** donde el hepatocito entra en contacto con el espacio de Disse para soltar su secreción endocrina y endocitar materias desde los sinusoides hepáticos (fig. 18.6).

Tres de cada cuatro hepatocitos presentan un único **núcleo,** mientras que el 25% restante posee dos. El 50% de los núcleos de los hepatocitos son pequeños y diploides, pero los hay de mayor tamaño y evidencian una poliploidía, llegando a 64 N.

La bilis que fabrican los hepatocitos es la **bilis primaria,** que se concentra y modifica en el interior de la vesícula biliar para convertirse en la **bilis** expulsada hacia el duodeno.

- Como los hepatocitos sintetizan multitud de proteínas para su propio uso y para su exportación, su citoplasma tiene gran cantidad de **aparato de Golgi, ribosomas** y **retículo endoplásmico (RE) rugoso.**
- Estas células también poseen abundantes **mitocondrias** para abastecer sus inmensas necesidades de trifosfato de adenosina (ATP). Las mitocondrias de la zona 3 del ácino de Rappaport son más pequeñas pero más numerosas que en la zona 1.
- Asimismo, los hepatocitos están ampliamente dotados de **RE liso** porque este orgánulo ejerce su función desintoxicante.
- Los hepatocitos también presentan múltiples inclusiones como **depósitos lipídicos,** sobre todo en forma de **lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)** y **glucógeno (partículas β)** en grandes montones rodeados de RE liso en el caso de la zona 1 y escasos depósitos en las células hepáticas de la zona 3.
- Los hepatocitos están igualmente cargados de **peroxisomas,** orgánulos que albergan oxidasas capaces de formar H_2O_2 y **catalasa** que lo descompone. Estos orgánulos actúan en la desintoxicación, la oxidación β de los ácidos grasos, el metabolismo de las purinas y la gluconeogenia.

Si el hígado se daña por sustancias tóxicas o por una lesión mecánica (como la resección de una porción suya), las células de Ito sueltan varios factores de crecimiento, como el TGF-α, el TGF-β, el factor de crecimiento de los hepatocitos, la interleucina 6 y el factor de crecimiento epidérmico, que hacen que los hepatocitos existentes experimenten una rápida actividad mitótica. Si la magnitud del trastorno es grande, los colangíolos y los canales de Hering también intervienen en la **regeneración** hepática.

Los hepatocitos llevan a cabo la mayor parte de las múltiples **funciones** del hígado.

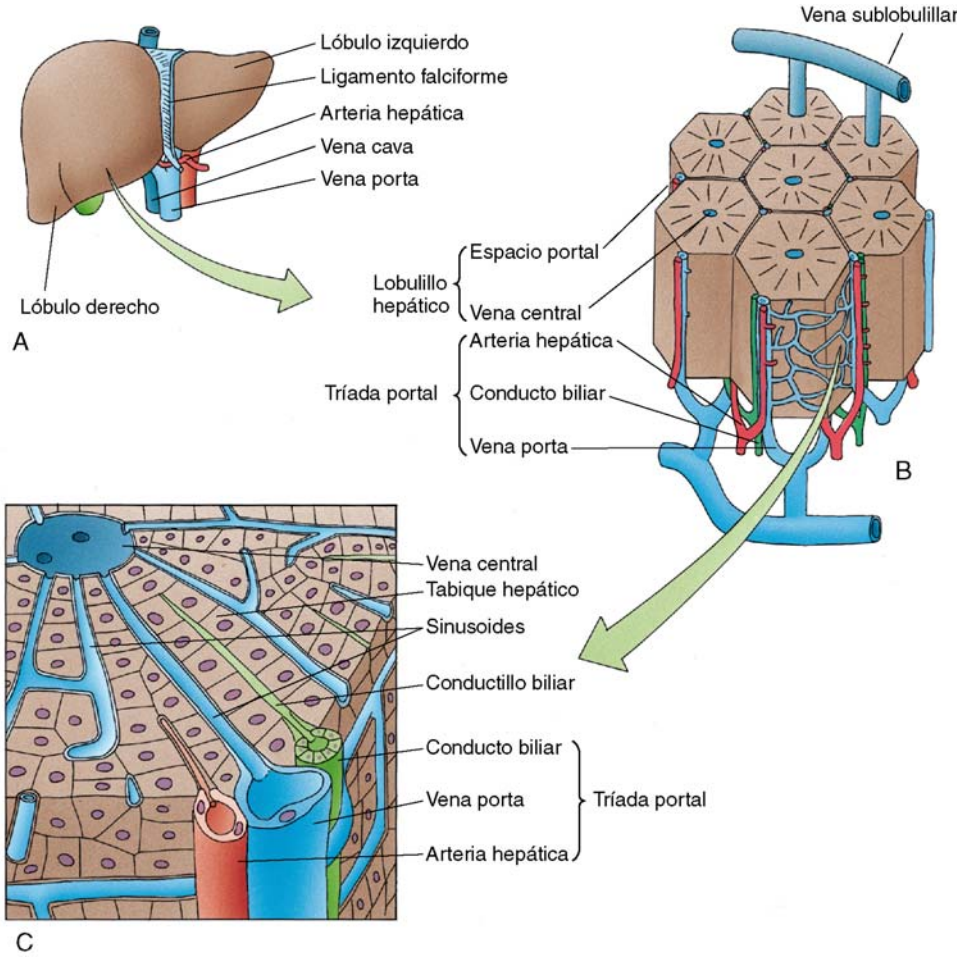


Figura 18.5 Hígado. **A.** Anatomía macroscópica. **B.** Lobulillos clásicos en los que se indica su riego vascular, su drenaje y las vías biliares. **C.** Fragmento de un lobulillo clásico que pone de manifiesto sus diversos componentes. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 424.*)

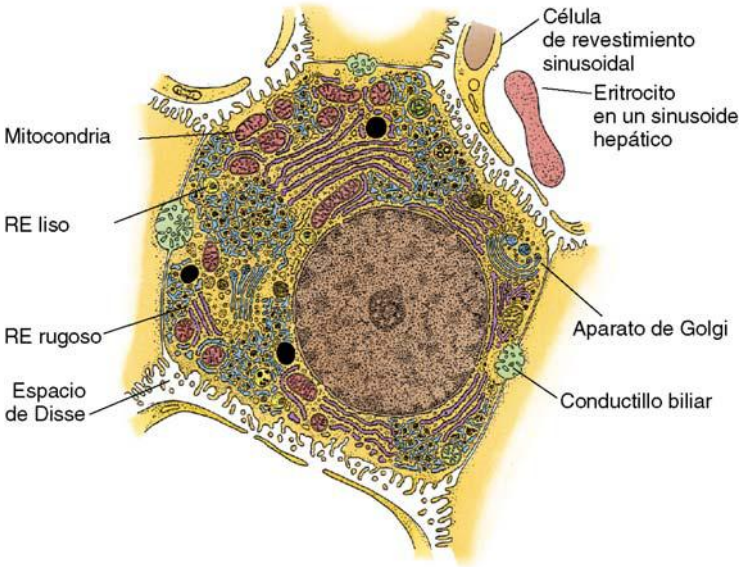


Figura 18.6 Esquema de un hepatocito que presenta sus dominios sinusoidal y lateral. RE, retículo endoplásmico. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 428.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Estas funciones consisten en la preparación de la bilis; el metabolismo, almacenamiento y oportuna liberación de los nutrientes absorbidos por el tubo digestivo; la desintoxicación de productos nocivos; el paso del colesterol y la IgA secretora a la bilis; la síntesis de albúminas, globulinas no inmunitarias, protrombina, fibrinógeno, factor VIII, proteínas del complemento y proteínas ligadoras para moléculas señalizadoras; y la formación de urea.
- De otras funciones del hígado se ocupan las células de Ito (almacenamiento de la vitamina A) y en las células de Kupffer (fagocitosis).

BILIS, CONDUCTOS BILIARES Y VESÍCULA BILIAR

La **bilis** está compuesta de agua, fosfolípidos, colesterol, sales biliares, pigmentos biliares, lecitina, IgA y electrólitos. Las **sales biliares (ácidos biliares)** surgen en el RE liso del hepatocito al conjugarse la **colina,** el subproducto metabólico del colesterol, con glicina o taurina, constituyendo el **ácido glucocólico** o **ácido taurocólico,** respectivamente. La **biliverdina,** un subproducto tras la transformación del hemo procedente de la hemoglobina de los eritrocitos destruidos por los macrófagos esplénicos, se reduce a la **bilirrubina (pigmento biliar)** insoluble en agua y se lanza hacia el torrente circulatorio, donde se une a la albúmina. En los hepatocitos se disuelve el complejo albúmina-bilirrubina, y la bilirrubina libre, combinada con el transportador proteínico citosólico ligandina, penetra en el RE liso, donde vuelve a desacoplarse. La **bilirrubina libre** entra en el citosol para conjugarse mediante la enzima **glucuronil transferasa** en la forma hidrosoluble **glucurónido de bilirrubina (bilirrubina conjugada),** que llega a los conductillos biliares para dirigirse hacia la vesícula biliar o expulsarse hacia la circulación sanguínea (fig. 18.7). Desde la vesícula biliar, sale hacia el duodeno para eliminarse en las heces, y desde la sangre, alcanza el riñón para su emisión en la orina.

CONDUCTOS HEPÁTICOS

Los espacios intercelulares delimitados por los hepatocitos adyacentes configuran un sistema anastomótico de conductillos biliares que vacían su bilis en los **colangíolos** de la periferia de los lobulillos clásicos. Estos colangíolos están constituidos por hepatocitos en contacto con células cúbicas bajas. Su contenido se vuelca en los **canales de Hering,** ramas delgadas de los conductos biliares, compuestas por células cúbicas bajas que van paralelas a las arteriolas de entrada. Los **conductos biliares,** integrados por un epitelio cúbico simple, se unen entre sí para originar conductos cada vez más grandes que acaban en los **conductos hepáticos derecho** e **izquierdo.** Las células cúbicas de los colangíolos, los canales de Hering y los conductos biliares generan, como respuesta a la secretina emitida por las células del SNED en el duodeno, un amortiguador cargado de bicarbonato, que se conserva en la vesícula biliar hasta su liberación al duodeno junto al engendrado por las células centroacinares y los conductos estriados del páncreas exocrino.

Los conductos hepáticos derecho e izquierdo se reúnen para dar lugar al **conducto hepático común,** que se une al **conducto cístico** de la vesícula biliar y continúa como el **conducto colédoco,** de 7 u 8 cm de largo. El **conducto pancreático** se junta al conducto colédoco en la pared del duodeno para formar la **papila duodenal (ampolla de Vater),** el orificio común en la luz duodenal para la vesícula biliar y el páncreas. Esta desembocadura está regulada por un grupo de fibras musculares lisas, el **esfínter de Oddi,** con la capacidad de abrir los dos conductos distintos con independencia entre sí. A no ser que la bilis o las secreciones pancreáticas vayan a pasar hacia el duodeno, ambos conductos están cerrados. Esta situación en el conducto colédoco permite la entrada de bilis en la vesícula biliar porque al bajar por él y no poder salir al duodeno, retrocede, y en la unión entre los conductos hepático común y cístico recorre este último hacia atrás (el flujo de la bilis en el conducto hepático común choca con la oposición del que lleva un sentido contrario desde los conductos hepáticos derecho e izquierdo).

Vesícula biliar

La **vesícula biliar,** sujeta a la cápsula de Glisson sobre la cara inferior del hígado, es capaz de guardar unos 70 ml de bilis; está integrada por un **cuerpo** que parece un talego cuya abertura, el **cuello,** se comunica con el **conducto cístico.** La función de la vesícula consiste en concentrar la bilis que almacena. Su luz está revestida por una mucosa muy plegada cuando está vacía, pero lisa cuando está llena. Su epitelio cilíndrico simple está compuesto sobre todo por **células claras,** con numerosas microvellosidades, cuya función consiste en concentrar la bilis al absorber agua a través de la bomba **Na^+, K^+-ATPasa** situada en la membrana plasmática basolateral de la célula. Al bombear de modo activo el sodio hacia fuera en el tejido conjuntivo subyacente, le siguen el Cl^- y el H_2O. La pérdida de estos iones en la célula hace que entren estos mismos desde la luz, y el cambio osmótico arrastra agua desde la luz hacia la célula, lo que reduce el volumen del contenido luminal y concentra la bilis.

El epitelio también tiene unas cuantas células en cepillo capaces de producir mucinógeno. La **lámina propia** fibroelástica es un tejido conjuntivo vascular que aloja pequeñas glándulas mucosas, pero nada más que en el cuello de la vesícula, cuya secreción lubrica la estrecha luz de esta región. La vesícula biliar presenta una **túnica muscular lisa** mal definida bilaminar, integrada por una **capa oblicua**

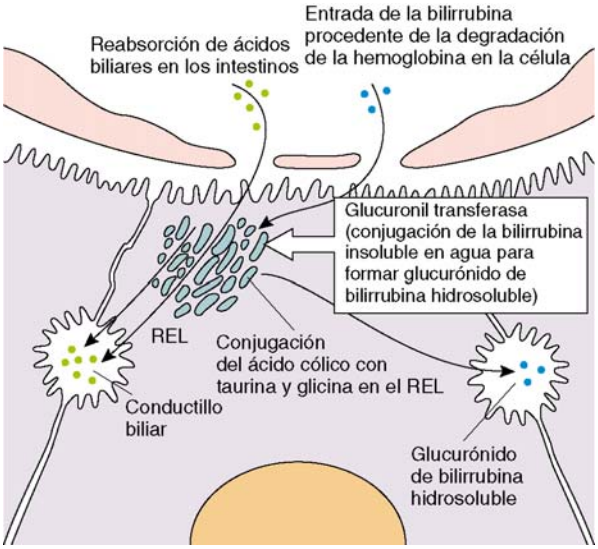

Entrada de la bilirrubina procedente de la degradación de la hemoglobina en la célula
Reabsorción de ácidos biliares en los intestinos
Glucuronil transferasa (conjugación de la bilirrubina insoluble en agua para formar glucurónido de bilirrubina hidrosoluble)
REL
Conjugación del ácido cólico con taurina y glicina en el REL
Conductillo biliar
Glucurónido de bilirrubina hidrosoluble

Figura 18.7 Secreción de ácidos biliares y bilirrubina por los hepatocitos. REL, retículo endoplásmico liso. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 432.*)

interna y una **capa longitudinal externa.** Las **células del SNED (células I)** del duodeno liberan rítmicamente la hormona **colecistocinina,** y la **acetilcolina** derivada del **nervio vago** provoca la contracción de estas fibras musculares lisas y el vaciamiento intermitente de la bilis desde la vesícula biliar. Además, la colecistocinina y la acetilcolina causan una relajación simultánea del esfínter de Oddi, de manera que la bilis puede llegar al duodeno. La vesícula biliar tiene una **adventicia** donde se adhiere a la cápsula de Glisson y una **serosa** sobre la cara que no está pegada.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El **hígado graso (esteatohepatitis)** puede ser de dos tipos en EE. UU. y en los países occidentales: alcohólico y no alcohólico. El primero es más frecuente y se debe al consumo excesivo de alcohol. El segundo, la **esteatohepatitis no alcohólica,** obedece a síndromes del tipo de la diabetes mellitus, la obesidad o las concentraciones altas de triglicéridos. Ambas situaciones determinan un aumento del hígado y pueden desembocar en una cirrosis hepática. La esteatohepatitis por sí sola no es importante, pero debería controlarse para prevenir la formación de cicatrices en el hígado y la posterior cirrosis. Su tratamiento consiste en atajar las causas subyacentes: eliminar el consumo de alcohol en exceso, modificar la alimentación para reducir los valores de triglicéridos y adelgazar en el caso de la obesidad. El control de la diabetes mellitus, cuando la haya, con insulinoterapia o un régimen dietético resulta fundamental.

El proceso que afecta más a menudo a la vesícula biliar y a las vías biliares es la presencia de cristales de colesterol, los **cálculos biliares,** que se acumulan en dicha víscera **(colelitiasis)** o a lo largo de los conductos biliares extrahepáticos **(coledocolitiasis)** y obstruyen el flujo normal de la bilis. La presencia de cálculos biliares guarda una relación con el sexo y con la edad: es más frecuente entre las mujeres y en las personas mayores de 65 años. Por regla general, los cálculos de la vesícula biliar son asintomáticos, pero pueden entrar en los conductos biliares y provocar un cierre con una inflamación y una infección asociadas. Cuando los conductos biliares extrahepáticos quedan tapados, el paciente sufre un dolor atroz en la parte superior derecha del abdomen, con náuseas y vómitos. Poco después de la obstrucción, pueden aparecer la inflamación y la infección, con fiebre y escalofríos, y en un breve plazo desde entones aparecer la ictericia. El tratamiento del conducto biliar taponado es quirúrgico o por un método endoscópico.

Los **cánceres** no suelen originarse en los conductos biliares extrahepáticos, pero a veces en la unión entre el conducto colédoco y el hepático crece un tumor maligno. Cuando la masa obstruya el paso de la bilis, el paciente adquiere una ictericia sin la existencia de fiebre ni escalofríos, pero con náuseas, vómitos, hipersensibilidad o dolor abdominal, adelgazamiento y prurito generalizado. El tratamiento endoscópico puede permitir la colocación de endoprótesis para abrir el conducto biliar, pero las posibilidades de supervivencia no son favorables.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

19 APARATO URINARIO

Los dos riñones sirven para eliminar las sustancias tóxicas del torrente circulatorio y conservar el agua, las sales, las proteínas, la glucosa, los aminoácidos y otros productos indispensables. También prestan ayuda para la regulación de la presión arterial, la hemodinámica y el equilibrio acidobásico de los líquidos corporales. Por ende, los riñones elaboran hormonas, como la eritropoyetina y las prostaglandinas, y colaboran en la formación de la vitamina D.

TÉRMINOS CLAVE

- **Túbulos uriníferos**
- **Nefronas**
- **Corpúsculos renales**
- **Asa de Henle**
- **Aparato yuxtaglomerular**
- **Túbulos colectores**
- **Uréter**
- **Vejiga urinaria**

En la figura 19.1A, una vista hemiseccionada del riñón pone de manifiesto que este órgano está rodeado por una **cápsula** de tejido conjuntivo que cubre la región externa del parénquima renal, llamada **corteza,** en cuya profundidad se sitúa la **médula** con sus **pirámides renales** y las **columnas corticales** interpuestas. Cada pirámide renal vierte su orina a:

- Un **cáliz menor,** y varios cálices menores lo hacen a
- Un **cáliz mayor,** cuya confluencia forma
- La **pelvis renal,** la región dilatada del **uréter** ubicada en el **hilio.**

También en el hilio, las ramas de la **arteria renal** penetran en el riñón y los afluentes de la **vena renal** lo abandonan.

La unidad básica del riñón, denominada **túbulo urinífero** (fig. 19.1B), tiene una estructura absolutamente epitelial y está separada de los elementos conjuntivos de este órgano por su **lámina basal.** Está compuesto por una **nefrona (cortical** o **yuxtamedular)** y un **túbulo colector.** Varias nefronas desembocan en un túbulo colector, y varios túbulos colectores se reúnen para constituir otros túbulos colectores cada vez más grandes. Todas las nefronas presentan diversos componentes:

- **Cápsula de Bowman**
- **Túbulo proximal**
- **Asa de Henle**
- **Túbulo distal**

Alrededor del 15% de las nefronas –las yuxtamedulares– tienen un asa de Henle larga y su corpúsculo renal está localizado en la transición entre la corteza y la médula. En cambio, más o menos el 85% de las nefronas –las corticales– tienen un asa de Henle corta y su corpúsculo renal se encuentra más cerca de la cápsula del riñón.

Cápsula de Bowman

La cápsula de Bowman (fig. 19.1C), la porción más ensanchada de la nefrona, parece un globo durante el desarrollo embrionario y está integrada por un epitelio pavimentoso simple que queda invadido por un conglomerado de capilares fenestrados, el **glomérulo,** cuyos orificios carecen de diafragmas y tienen un diámetro de 70 a 90 nm. De esta manera, el volumen que hay dentro de la cápsula de Bowman es escaso y da lugar a una cavidad estrecha, el **espacio de Bowman (espacio urinario),** situado entre las capas externa e interna de la cápsula de Bowman (llamadas **capas parietal** y **visceral de la cápsula de Bowman,** respectivamente). El glomérulo queda revestido por la capa visceral, cuyas células, sin excepción, adquieren una forma modificada y reciben el nombre de **podocitos.** En conjunto, el glomérulo y la cápsula de Bowman se denominan **corpúsculo renal.** En el punto en el que los podocitos entran en contacto con las células endoteliales del glomérulo, se fusionan las dos **láminas basales.** Los **podocitos** (v. fig. 19.1C) llevan numerosas dilataciones citoplásmicas largas y con aspecto de tentáculo **–prolongaciones primarias (mayores)–** que a su vez poseen muchas **prolongaciones secundarias (pedicelos),** que adoptan una disposición ordenada. Los pedicelos envuelven por completo la mayor parte de los capilares glomerulares al interdigitarse con los de las prolongaciones mayores contiguas de otros podocitos diferentes.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Durante la nefrogenia e incluso al nacer, los riñones ofrecen signos de lobulaciones, pero al aparecer las nefronas, adquiere una forma lisa y convexa. Sin embargo, a veces los lóbulos pueden reconocerse en un adulto desde el exterior, y esta situación recibe el nombre de riñón lobulado. El caso es que no tiene unas consecuencias funcionales manifiestas.

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

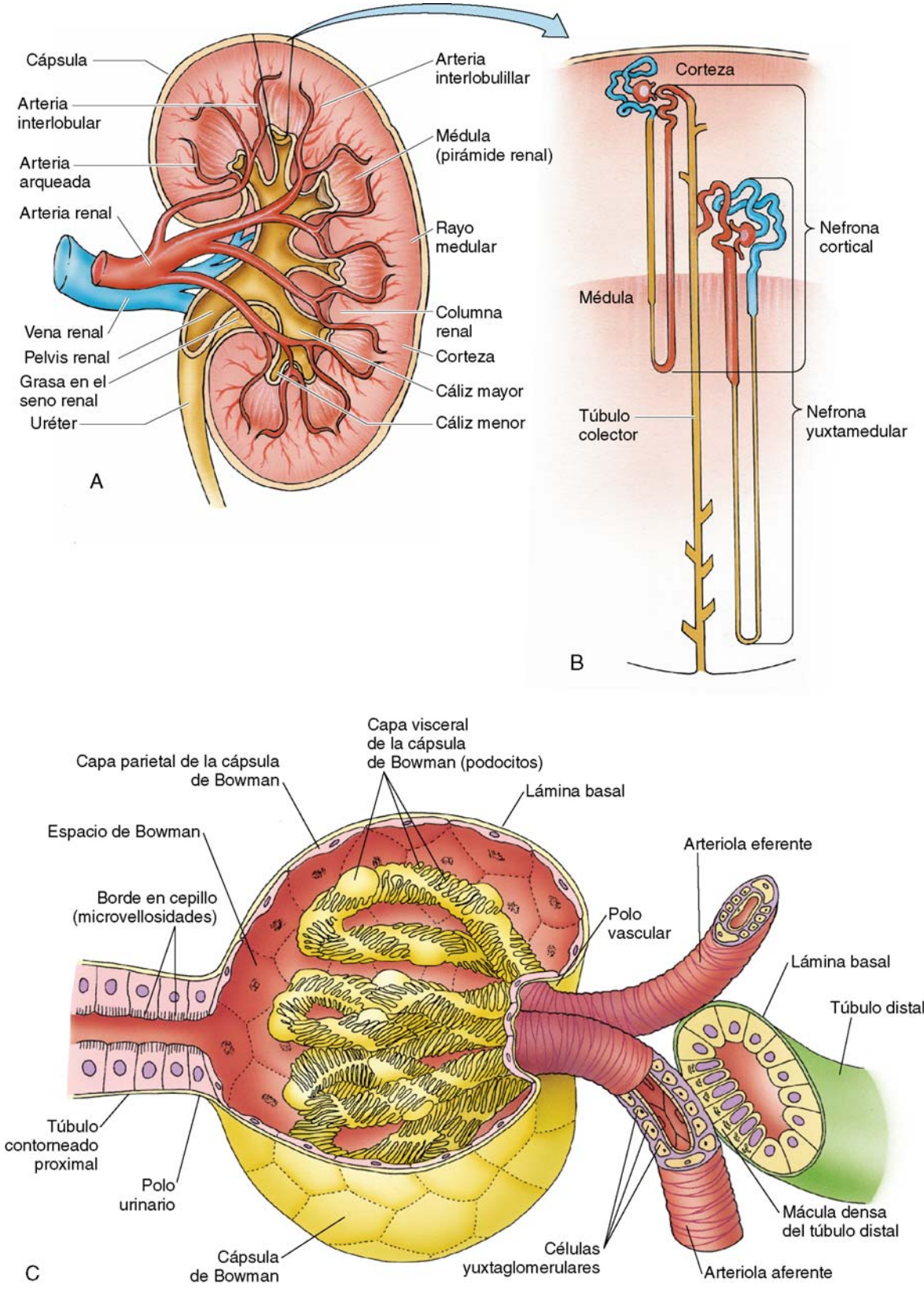


Figura 19.1 **A.** Riñón hemiseccionado. **B.** Túbulos uriníferos. **C.** Corpúsculo renal. (**A-C.** Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, pp 438 [***A*** and ***B****] and 441 [**C**].*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PROCESO DE FILTRACIÓN

Cuando el líquido abandona el lecho capilar para penetrar en el espacio de Bowman, tiene que pasar a través de la barrera de filtración, compuesta por:

- El endotelio glomerular
- Las láminas basales fusionadas (que atrapan moléculas mayores de 69.000 Da)
- El diafragma de la hendidura de filtración (fig. 19.2A y *recuadro*).

El líquido filtrado que llega al espacio de Bowman se llama **ultrafiltrado glomerular.** Como la lámina basal retiene las macromoléculas más grandes, acabaría taponada si no fueran fagocitadas permanentemente por las **células mesangiales intraglomerulares** y repuestas mediante los esfuerzos conjuntos de la capa visceral de la cápsula de Bowman (podocitos) y las células endoteliales glomerulares.

Túbulo proximal

El túbulo proximal tiene dos regiones:

- La **porción contorneada (túbulo contorneado proximal)** larga y muy sinuosa, situada cerca del corpúsculo renal
- La **porción recta (rama gruesa descendente del asa de Henle)** más corta y rectilínea, que se sumerge en la médula, donde empalma con la rama delgada descendente del asa de Henle (fig. 19.2B).

Las dos regiones del túbulo proximal están constituidas por un epitelio cilíndrico simple con un borde apical estriado de microvellosidades muy apretadas perfectamente formado, un aparato endocitósico bien surtido de vesículas de endocitosis, y unas prolongaciones celulares laterales entrelazadas y mezcladas en una maraña.

El túbulo proximal es el responsable de reabsorber del 60 al 80% del agua, el sodio y el cloruro; el 100% de las proteínas, los aminoácidos y la glucosa; y las sustancias tóxicas del ultrafiltrado que llegan a su luz desde el espacio de Bowman del corpúsculo renal. Una bomba de sodio alimentada por trifosfato de adenosina (ATP), que está presente en la membrana plasmática basal, manda sodio hacia el estroma de tejido conjuntivo, y el cloruro le sigue de forma pasiva para conservar la neutralidad eléctrica; todo este movimiento va acompañado por el agua para mantener el equilibrio osmótico a través de los **canales de acuaporina-I,** lo que reduce el volumen sin afectar a la osmolaridad del ultrafiltrado. El aparato endocitósico es el responsable de reabsorber las macromoléculas más grandes.

Rama delgada del asa de Henle

La rama delgada del asa de Henle, compuesta por un epitelio pavimentoso simple, tiene tres regiones:

- Rama delgada descendente, recta
- Asa de Henle, con forma de horquilla
- Rama delgada ascendente recta, que desemboca en el túbulo distal (v. fig. 19.2B).

Aunque en las nefronas corticales a veces falte la rama delgada, en las yuxtamedulares mide casi 1 cm de longitud y puede llegar lejos en la médula, hasta alcanzar la papila renal. La rama delgada descendente es totalmente permeable al agua, la urea, el sodio, el cloruro y otros iones, mientras que la ascendente es relativamente impermeable al agua, pero es permeable a la urea y a la mayoría de los iones.

Túbulo distal

El **túbulo distal,** constituido por un epitelio cúbico simple, carece de una dotación tan abundante de microvellosidades o unas interdigitaciones laterales tan complejas como las células del proximal. Su recorrido puede dividirse en tres regiones (v. fig. 19.2B):

- **Porción recta (rama gruesa ascendente),** que representa la continuación de la rama delgada ascendente del asa de Henle
- **Mácula densa** muy corta
- **Túbulo contorneado distal**

La porción recta del túbulo distal mide casi 1 cm de largo, y sus células generan unas zónulas de oclusión muy eficaces con sus vecinas adyacentes, creando una

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **enfermedad de cambios mínimos** es el trastorno renal más frecuente entre los niños. Los pedicelos adyacentes parecen fusionarse entre sí, lo que se traduce en una proteinuria. En la mayoría de los casos, los tratamientos con corticoesteroides solucionan de forma satisfactoria el proceso.

La **glomeruloesclerosis focal y segmentaria asociada a la heroína** aparece después del consumo intravenoso prolongado de heroína, lo que da lugar a una importante proteinuria con uremia irreversible en un plazo de dos años. El síndrome afecta sobre todo a varones estadounidenses de raza negra menores de 50 años. La enfermedad ataca a los podocitos, haciendo que parte de ellos degeneren y pierdan el contacto con la lámina basal. El mejor tratamiento consiste en el abandono del uso de la heroína, pero en la mayoría de los pacientes se produce su evolución hacia una nefropatía terminal que tal vez exija recurrir a la diálisis o al trasplante renal.

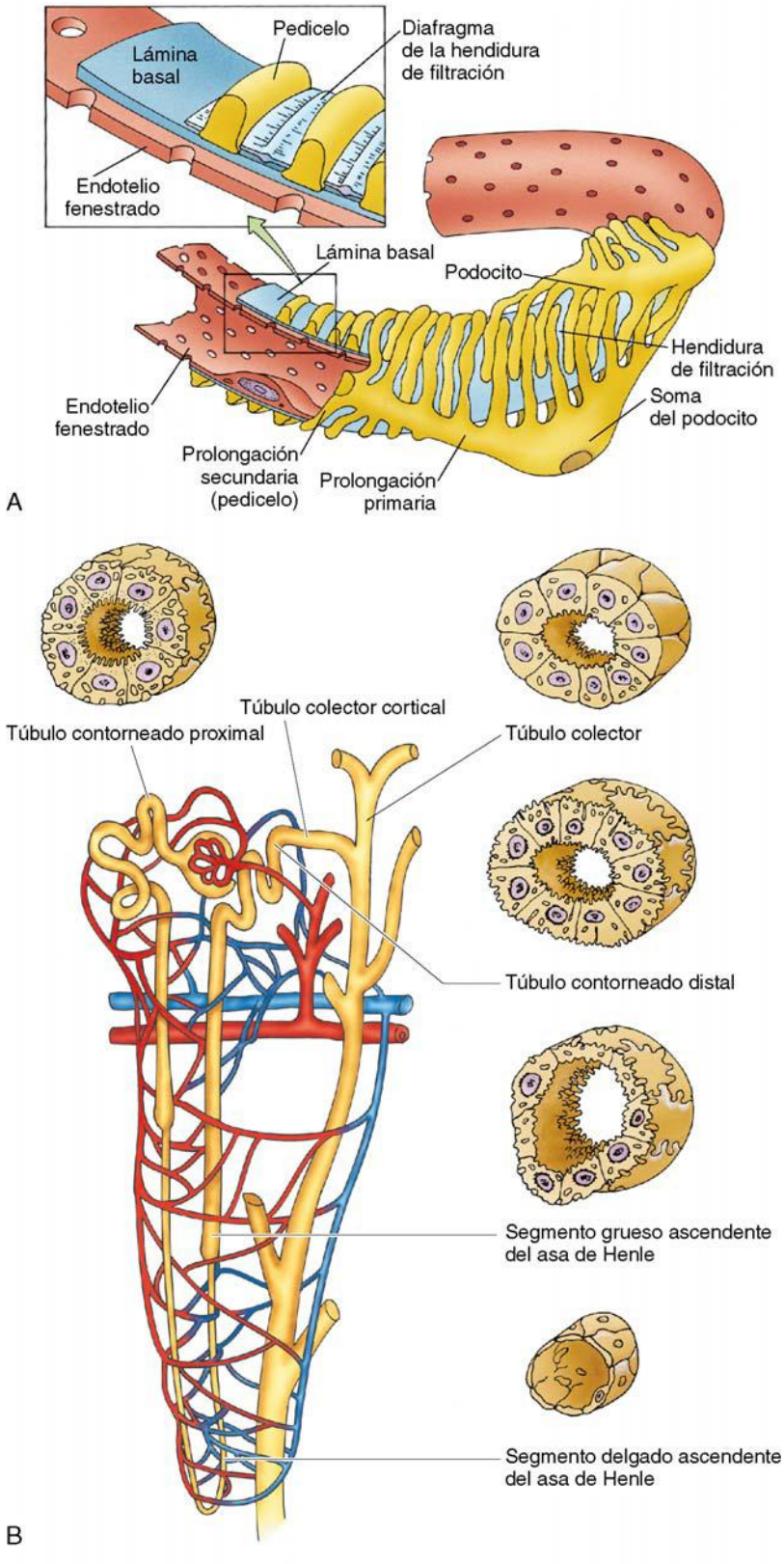


Figura 19.2 **A.** Segmento del glomérulo. **B.** Túbulo urinífero y cortes transversales de sus componentes. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, pp 443 [**A**] and 446 [**B**].)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

barrera eficiente entre la luz y el estroma de tejido conjuntivo a su alrededor, lo que impide que las sustancias tomen el camino paracelular. Esta porción recta presenta una gran impermeabilidad al agua y a la urea, pero sus células cúbicas poseen unas bombas de cloruro (y tal vez de sodio) de situación basal que transfieren Na^+ y Cl^- hacia el tejido conjuntivo, y así disminuyen la concentración de estos iones en el ultrafiltrado de la luz de la porción recta del túbulo distal hasta tal extremo que en el momento de llegar a la unión corticomedular, es bastante hipoosmótico, pero la concentración de urea sigue siendo alta (v. más adelante).

La **mácula densa,** ubicada entre las arteriolas glomerulares aferente y eferente, en las inmediaciones del corpúsculo renal de ese mismo túbulo distal, forma parte del aparato yuxtaglomerular. Los **túbulos contorneados distales** (fig. 19.3A) miden menos de 5 mm de longitud, son impermeables al agua, y descargan su ultrafiltrado en los túbulos colectores. Sus células cilíndricas tienen **receptores de aldosterona** y **bombas de intercambio sodio-potasio Na^+,K^+-ATPasa,** ambos de localización basal. La unión de la **aldosterona** a sus receptores activa estas células para pasar sodio (y, pasivamente, cloruro) hacia el intersticio renal, lo que baja aún más la osmolaridad del ultrafiltrado.

Aparato yuxtaglomerular

El **aparato yuxtaglomerular** (su función se describe más adelante) está compuesto de tres partes: la mácula densa, las células yuxtaglomerulares y las células mesangiales extraglomerulares (fig. 19.3B).

- Los núcleos de las células estrechas y pálidas de la **mácula densa** están muy cerca unos de otros y adoptan el aspecto de una mancha densa, de ahí su denominación. No hay lámina basal entre la mácula densa y las células yuxtaglomerulares.
- Las **células yuxtaglomerulares** son miocitos lisos modificados de las arteriolas glomerulares aferentes y (muchas veces) eferentes. Estas células sintetizan y almacenan **renina,** una enzima proteolítica que convierte el angiotensinógeno en angiotensina I. También contienen enzima convertidora de la angiotensina, angiotensina I y angiotensina II.
- Las **células mesangiales extraglomerulares** ocupan el espacio que queda entre las arteriolas glomerulares aferente y eferente. También pueden entrar en el corpúsculo renal, donde reciben el nombre de células mesangiales intraglomerulares.

Túbulos colectores

La segunda parte de los túbulos uriníferos, los **túbulos colectores,** miden en torno a 2 cm de largo y tienen un origen embrionario diferente a las nefronas. Ambos quedan conectados durante el desarrollo del embrión. Los túbulos colectores están integrados por un epitelio cúbico simple; presentan tres regiones –cortical, medular y papilar– y durante determinados procesos, cambian el ultrafiltrado que reciben de las nefronas.

- Los **túbulos colectores corticales** están situados en los rayos medulares, y su epitelio cúbico se encuentra constituido por células principales e intercaladas.
- Las **células principales** no poseen más que unas cuantas microvellosidades cortas, y sus membranas plasmáticas laterales son lisas y solo ofrecen unas pocas interdigitaciones con las células contiguas. En su pared hay **canales de acuaporina-2** sensibles a la hormona antidiurética (ADH o vasopresina).
- Las **células intercaladas** son de dos clases, **tipo A** y **tipo B;** ambas llevan numerosos micropliegues y vesículas de distribución apical.
  - Las **células de tipo A** transportan H^+ hacia la luz a través de una H^+-ATPasa de localización apical y acidifican la orina.
  - Las **células de tipo B** desplazan su H^+-ATPasa a la zona basolateral, y reabsorben H^+ y segregan HCO_3^-.
- Varios túbulos colectores corticales se reúnen para formar **túbulos colectores medulares** más grandes, que crecen de diámetro a medida que profundizan en la médula. Los de la zona externa de la médula están compuestos por células principales e intercaladas, mientras que en los de la zona interna solo hay células principales.
- Varios túbulos colectores medulares confluyen entre sí para dar lugar a los grandes **túbulos colectores papilares (conductos de Bellini)** (con un diámetro de 200 a 300 µm) que desembocan en el área cribosa de la papila renal para vaciar su orina en el cáliz menor. Los túbulos colectores papilares están dotados de un epitelio cilíndrico simple integrado únicamente por **células principales.** En ellas existen receptores de ADH, y si se produce la unión de esta molécula con ellos, las células colocan los canales de acuaporina-2 en su membrana y se vuelven permeables al agua y a la urea; cuando el agua abandona las luces de estos túbulos y penetra en el intersticio renal, la orina pasa a ser hiperosmótica y baja de volumen.

Intersticio renal

Los túbulos uriníferos y la gran red vascular del riñón se hallan totalmente rodeados por finos elementos de tejido conjuntivo, denominados **intersticio renal.** Nada más que el 7% del volumen cortical y menos del 30% del volumen medular están compuestos por tejido conjuntivo.

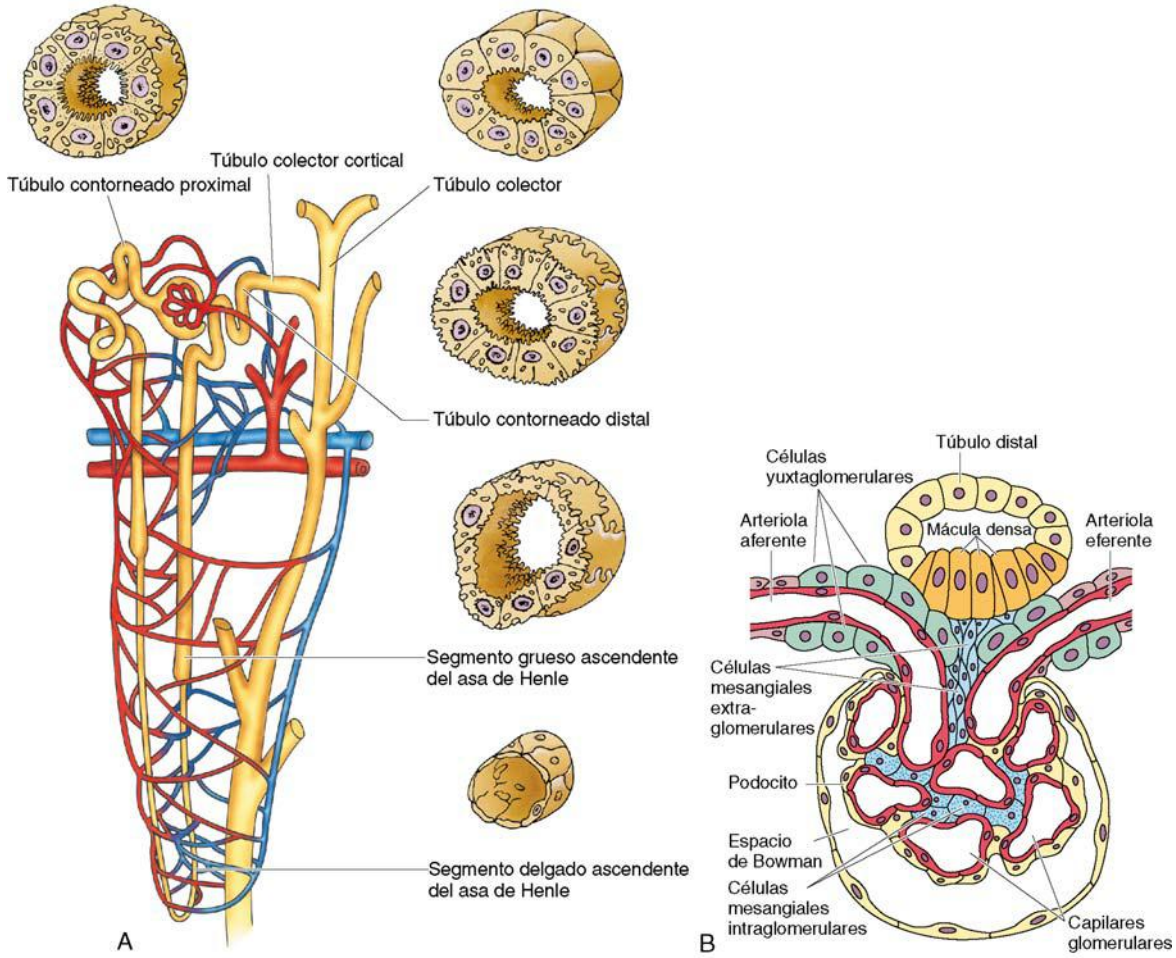


Figura 19.3 **A.** Túbulo urinífero y cortes transversales de sus componentes. **B.** Corpúsculo renal y aparato yuxtaglomerular. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, pp 446 [**A**] and 450 [**B**].*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **necrosis tubular aguda,** puesta de manifiesto por la presencia de unos riñones congestionados y necrosis focal de los túbulos renales, puede deberse a la acción de sustancias nefrotóxicas o a una isquemia, lo que deriva en una insuficiencia renal aguda. La corrección inmediata del problema permite una rápida recuperación, señalada por el ascenso en la producción de orina y la disminución de la creatinina sérica.

Se ha demostrado que la **insuficiencia renal** irreversible, rápida y progresiva está ocasionada por el empleo de un régimen de adelgazamiento que lleva la planta aromática china *Aristolochia fangchi,* perteneciente a una familia de plantas que contienen ácido aristolóquico. En los pacientes que consumen esta hierba para perder peso también se ha comprobado la aparición de cánceres renales. La mayor parte de los afectados eran mujeres obesas de mediana edad. Muchas personas preocupadas por su salud recurren a complementos o remedios medicinales sin avisar a su médico o a otros profesionales sanitarios porque los compuestos que toman se venden sin receta, y piensan erróneamente que son «naturales». Siempre es prudente que los profesionales sanitarios indaguen si sus enfermos utilizan suplementos de venta sin receta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Circulación renal

La **arteria renal** (fig. 19.4), procedente de la aorta abdominal, se bifurca en sus divisiones anterior y posterior, que a su vez se ramifica para formar las cinco **arterias segmentarias** que entran en el riñón por el hilio. Estas arterias segmentarias no se anastomosan entre sí; en caso de obstruirse, se interrumpe la circulación sanguínea dirigida a la región renal irrigada por ese vaso.

Cada arteria segmentaria da origen a las **arterias lobulares,** que se separan en dos o tres **arterias interlobulares** cuyo trayecto pasa entre las pirámides renales para subir hacia la unión corticomedular, donde constituyen las **arterias arqueadas.** Estos vasos permanecen en el límite entre la corteza y la médula según se distribuyen sobre la base de las pirámides renales para generar numerosas **arterias interlobulillares.** Las ramas terminales de las arterias arqueadas también se convierten en arterias interlobulillares.

Las arterias interlobulillares ascienden hacia la corteza más o menos a mitad de camino entre cada dos rayos medulares contiguos y suministran múltiples vasos que abastecen a los corpúsculos renales. Estos elementos son las **arteriolas glomerulares aferentes,** responsables de producir el lecho capilar, o **glomérulo,** del corpúsculo renal (v. fig. 19.4). Las ramas terminales de algunas arterias interlobulillares pasan a ser arteriolas glomerulares aferentes, mientras que otras acaban justo en la profundidad de la cápsula renal para participar en la creación del **plexo capsular.** El glomérulo se vacía por las **arteriolas glomerulares eferentes (AGE),** razón por la que la presión arterial es más alta en su interior que en la mayor parte de los demás lechos capilares (v. fig. 19.4).

- Las **AGE de las nefronas corticales** son las responsables de la aparición de la red capilar peritubular que surte a los túbulos del laberinto cortical. Estos capilares, cuyas células endoteliales elaboran **eritropoyetina,** desembocan en la **vena arqueada** (v. fig. 19.4).
- Las **AGE de las nefronas yuxtamedulares** se ramifican para originar 25 capilares largos con forma de horquilla que se extienden hacia la médula hasta llegar a la papila renal. Los brazos descendentes de estos capilares, las **arteriolas rectas,** tienen una luz estrecha, mientras que los ascendentes, las **vénulas rectas,** disponen de una luz más amplia, y vierten su sangre en las **venas arqueadas.** En conjunto, las arteriolas y las vénulas rectas reciben el nombre de **vasos rectos,** y envuelven las regiones medulares de los túbulos uriníferos. Su función en la concentración de la orina se describe más adelante.

Las venas arqueadas devuelven su sangre hacia las venas interlobulillares, que la transfieren a las venas interlobulares y desde ellas a las venas renales (v. fig. 19.4), que acaban en la vena cava inferior.

Mecanismo de formación de la orina

Cada 5 min, todo el volumen de la sangre atraviesa los dos riñones; unos 1.250 ml de sangre penetran en los glomérulos por minuto. Como esta estructura es un lecho capilar arterial, la presión arterial es mucho más alta que en la mayor parte de los demás lechos capilares. Este y otros factores ejercen un promedio de 25 mmHg **(fuerza de filtración),** que hace salir el componente líquido de la sangre fuera de los capilares hacia el espacio de Bowman, donde recibe la denominación de **ultrafiltrado glomerular;** cada minuto llegan 125 ml del ultrafiltrado a los espacios de Bowman. Para ello, este líquido ha de pasar por la barrera de filtración, compuesta por:

- Las **células endoteliales** del glomérulo (detienen las partículas con un diámetro >90 nm)
- La **lámina basal** fusionada (detiene las macromoléculas >69 kDa)
- Las **hendiduras de filtración** de los podocitos.

Las láminas basales (semejantes a un papel de filtro en un embudo de Büchner) quedarían rápidamente obstruidas, pero como las células mesangiales intraglomerulares se encargan de fagocitarlas, los podocitos y las células endoteliales las sustituyen.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Los **infartos renales** son frecuentes entre los pacientes con anemia drepanocítica, en los que los vasos más pequeños quedan ocluidos por los eritrocitos mal formados. La magnitud de la lesión viene determinada por el vaso que haya quedado cerrado.

La **fibrodisplasia (displasia fibromuscular)** es un proceso de causa desconocida que afecta a mujeres jóvenes. La arteria renal sufre un estrechamiento debido al depósito de tejido conjuntivo fibroso en varios puntos de la pared arterial. La estenosis es la responsable de la hipertensión y debería sospecharse en mujeres jóvenes con una presión arterial elevada. Este trastorno responde bien a la angioplastia y no suele recidivar.

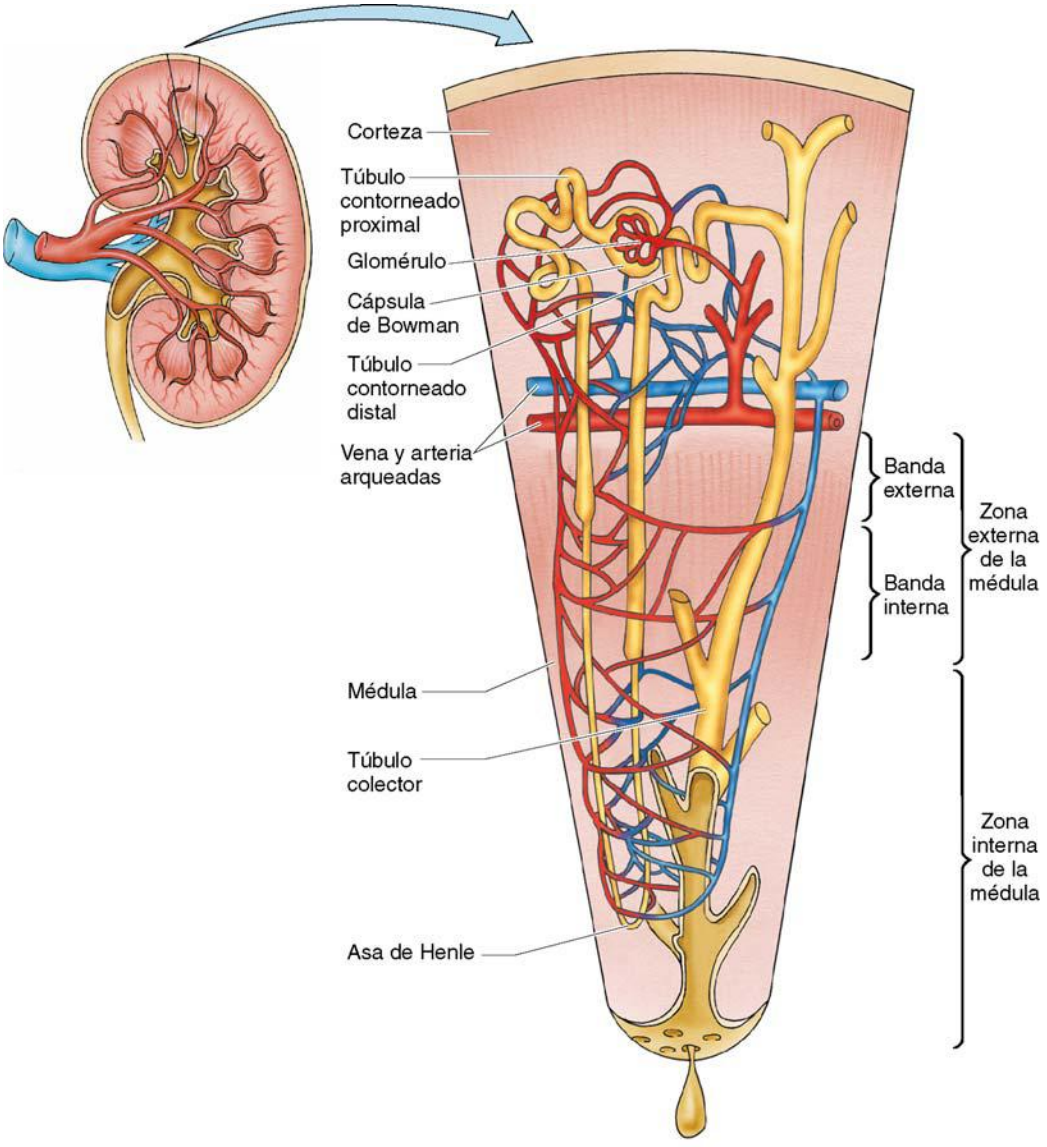


Figura 19.4 El túbulo urinífero y su irrigación y drenaje vascular. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 439.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La mayor proporción de la reabsorción tiene lugar en el **túbulo proximal,** y las sustancias recuperadas entran en los capilares del intersticio renal para devolverlos al torrente circulatorio (fig. 19.5A y B). La mayoría de los iones se reabsorben debido a la acción de las bombas de sodio situadas en las membranas plasmáticas basolaterales de los túbulos proximales; del 67 al 80% del Na^+, Cl^- y H_2O se reabsorbe en el túbulo proximal, lo que reduce el volumen sin repercutir sobre la osmolaridad del ultrafiltrado. Además, se reabsorbe casi el 100% del HCO_3^-; y el 100% de las proteínas, glucosa, creatinina y aminoácidos vuelven a la sangre.

Las **nefronas yuxtamedulares** poseen un asa de Henle larga y, por medio del **sistema multiplicador por contracorriente,** establecen un gradiente osmótico creciente desde la unión corticomedular hasta la papila renal.

- El epitelio pavimentoso simple de la **rama delgada descendente del asa de Henle** es permeable al agua y en parte a las sales. A medida que baja el ultrafiltrado, pierde agua, lo que aumenta su osmolaridad (v. fig. 19.5A y B).
- La relativamente corta **rama delgada ascendente del asa de Henle** básicamente es impermeable al agua. Según avanza el ultrafiltrado hacia la rama gruesa ascendente, entra urea en la luz y las sales la abandonan.
- La **rama gruesa ascendente del asa de Henle** está compuesta por un epitelio cúbico simple cuyas células tienen un cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ apical y una bomba Na^+,K^+-ATPasa de localización basal más bombas de cloruro y tal vez de sodio, que lanzan Cl^- y Na^+ hacia el intersticio renal desde la luz, lo que instaura el gradiente de concentración de sales, que es más alto en la parte profunda de la médula y más bajo hacia la corteza (v. fig. 19.5A y B). Por consiguiente, el volumen del ultrafiltrado permanece constante, pero su osmolaridad disminuye a medida que el líquido de la luz se acerca a la corteza.

CONTROL DEL FILTRADO EN EL APARATO YUXTAGLOMERULAR

Cuando el ultrafiltrado glomerular llega a la **mácula densa,** cuyas células están cargadas de las **enzimas de la ciclooxigenasa (COX-2)** y **óxido nítrico sintasa,** se vigila su concentración de sodio (o de cloruro) y su volumen. Si la cantidad de sodio es pequeña, la óxido nítrico sintasa sintetiza **óxido nítrico,** que al liberarse, provoca dilatación de la arteriola glomerular aferente, lo que incrementa el flujo de sangre hacia el glomérulo. Simultáneamente, el óxido nítrico y la **prostaglandina E_2,** un producto de la COX-2, hacen que las **células yuxtaglomerulares** expulsen **renina** al torrente circulatorio. Esta enzima escinde dos aminoácidos del **angiotensinógeno** circulante, transformándolo en **angiotensina I.** Las células endoteliales de la mayoría de los capilares en el organismo, pero sobre todo en el pulmón, poseen una gran cantidad de **enzima convertidora de la angiotensina,** que separa dos aminoácidos de la angiotensina I para originar **angiotensina II.** Esta molécula ocasiona la contracción de los vasos sanguíneos, entre ellos la arteriola glomerular eferente (lo que eleva la presión arterial dentro del glomérulo con un aumento paralelo de la filtración glomerular), y determina que la corteza suprarrenal descargue aldosterona, una hormona que facilita una mayor reabsorción de Na^+ y Cl^- desde la luz del túbulo contorneado distal, lo que vuelve más hipotónico el ultrafiltrado.

MOVIMIENTO DE AGUA Y UREA DESDE Y HACIA EL FILTRADO EN LOS TÚBULOS COLECTORES

Como el **túbulo colector** atraviesa toda la longitud de la médula, tropieza con unos gradientes osmóticos idénticos a los de las ramas del asa de Henle (v. fig. 19.5A y B). Sus células son impermeables al agua si no hay **ADH** (v. fig. 19.5A); sin embargo, cuando esta hormona se une a los **receptores de ADH** de las células cúbicas del túbulo colector, hace que coloquen los canales de **acuaporina** en su membrana plasmática. A medida que el ultrafiltrado desciende hacia el **área cribosa,** pierde agua de manera pasiva, y en la parte interna de la médula pierde **urea,** también de manera pasiva. La orina baja de volumen y queda más concentrada (v. fig. 19.5B). Por ende, sube la concentración de la urea en el intersticio de la parte interna de la médula, lo que es responsable del gran gradiente de concentración existente en esta porción (v. fig. 19.5B).

Vasos rectos

Los **vasos rectos,** compuestos por las **arteriolas rectas** descendentes estrechas y las más anchas **vénulas rectas** ascendentes, son absolutamente permeables al agua y las sales, y la sangre de ambas ramas de estos vasos con forma de horquilla reacciona frente al gradiente de concentración en la médula renal (fig. 19.5C) y genera un **sistema de intercambio por contracorriente.** Los vasos rectos no solo mantienen el gradiente osmótico de la médula renal sino que también lo aprovechan al extraer más agua y sales en el mayor volumen de salida por las vénulas rectas que el que entra por las arteriolas rectas de menor calibre (v. fig. 19.5C).

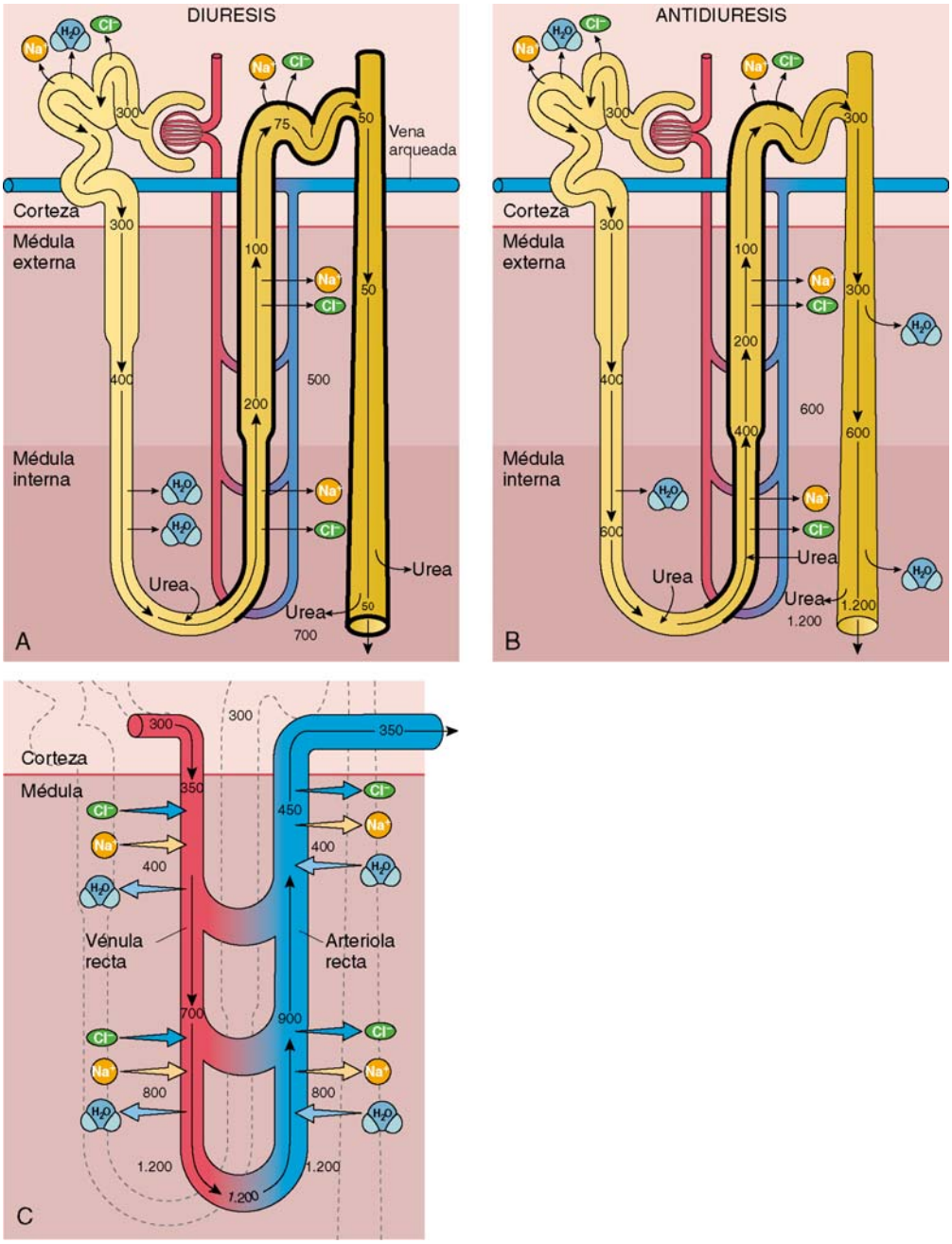


Figura 19.5 Histofisiología del túbulo urinífero. **A.** Sin ADH. **B.** Con ADH. **C.** Vasos rectos. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, pp 456 [**A** and **B**] and 460 [**C**].)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El **síndrome de Fanconi** se da en niños cuyos túbulos proximales no reabsorben la cantidad apropiada de glucosa, fosfato, bicarbonato y aminoácidos, lo que se traduce en una acidosis, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico, proteinuria, raquitismo, osteomalacia y retraso del crecimiento. Este síndrome podría tener diversas causas, entre ellas un componente hereditario, como la intolerancia hereditaria a la fructosa. La aparición del síndrome de Fanconi también se ha atribuido al empleo de tetraciclina caducada, cuyo producto de descomposición anhidro-4-tetraciclina provoca una disfunción tubular reversible, la intoxicación por metales pesados y la inhalación de pegamento, así como determinadas plantas medicinales chinas de venta sin receta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Vías excretoras

Las vías excretoras del aparato urinario constan de los cálices menores y mayores, la pelvis del riñón, el uréter, la vejiga urinaria y la uretra, estos dos últimos impares.

CÁLICES Y URÉTER

- Cada **cáliz menor,** revestido por un **epitelio de transición,** recibe la orina desde el área cribosa de la papila renal. En la profundidad del epitelio se encuentra la lámina propia rodeada por una capa delgada de músculo liso, cuya contracción empuja la orina hacia un **cáliz mayor.** Salvo por su tamaño, los cálices mayores se parecen a los cálices menores y a la **pelvis renal.**
- El **uréter,** que mide alrededor de 30 cm de longitud y 0,5 cm de diámetro, está tapizado por una **mucosa** cuyo **epitelio de transición** se halla sobre una lámina propia compuesta por tejido conjuntivo fibroelástico (figs. 19.6 y 19.7). Una capa longitudinal interna de miocitos lisos y otra circular externa forman la túnica muscular del uréter, y sus contracciones peristálticas vacían la orina en la vejiga urinaria.

VEJIGA URINARIA

Cuando la **vejiga urinaria** se distiende por la orina acumulada, su epitelio de transición impermeable se adelgaza y se aplana (v. figs. 19.6 y 19.7). Sus grandes células cupuliformes también se aplanan y las membranas plasmáticas se despliegan, de manera que las gruesas **regiones de las placas** dejan de estar plegadas hacia el citoplasma, y en su lugar pasan a formar un mosaico de placas engrosadas y **regiones entre las placas** más delgadas, lo que sirve para alojar la creciente cantidad de orina de la vejiga.

El **trígono,** la zona triangular lisa de la mucosa vesical, tiene tres vértices:

- Las desembocaduras de los dos uréteres
- El orificio uretral, donde a veces asientan unas glándulas mucosas en el tejido conjuntivo fibroelástico.

La **túnica muscular** de la vejiga urinaria está integrada por una capa **longitudinal interna,** otra **circular media** y otra **longitudinal externa** de músculo liso que a menudo se encuentran entrelazadas y son indistinguibles como estratos diferentes. El músculo esfínter interno de la uretra está constituido por la gruesa capa circular media. Una **adventicia** fibroelástica rodea a la túnica muscular.

URETRA

La uretra lleva la orina desde la vejiga urinaria para su vaciamiento. La uretra femenina es más corta que la masculina.

- La **uretra femenina** mide unos 5 cm de largo (v. fig. 19.6); está revestida por un epitelio de transición en las inmediaciones de la vejiga urinaria y por un epitelio pavimentoso estratificado no queratinizado a lo largo del resto de su longitud. Las **glándulas mucosas de Littre** están en su lámina propia fibroelástica.
- La **uretra masculina** tiene más o menos 20 cm de longitud y presenta tres regiones: la **uretra prostática,** la **uretra membranosa** y la **uretra peniana** (o **esponjosa**) (v. fig. 19.7).
  - La uretra prostática atraviesa la próstata y está tapizada por un epitelio de transición.
  - La uretra membranosa cruza el diafragma urogenital y está revestida por un epitelio cilíndrico estratificado (con zonas de epitelio cilíndrico seudoestratificado).
  - La uretra peniana recorre toda la longitud del pene y está recubierta por un epitelio cilíndrico estratificado (con zonas de epitelio cilíndrico seudoestratificado) hasta el glande del pene, donde su epitelio es pavimentoso estratificado queratinizado.

La lámina propia está compuesta de un tejido conjuntivo fibroelástico con **glándulas de Littre** productoras de moco en las tres regiones de la uretra masculina.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El 10% de los cánceres renales son **carcinomas de células de transición** de los cálices y la pelvis ureteral. Los cánceres renales a menudo están asociados a los carcinomas de células de transición de la vejiga urinaria, que son mucho más habituales.

La **infección de las vías urinarias (IVU)** aguda sin complicaciones se da con frecuencia entre las mujeres, afectando cada año a 11 millones en EE. UU., pero ni siquiera a 10 de cada 10.000 hombres menores de 50 años. Lo más corriente es que, entre las mujeres jóvenes sanas, la causa de la infección sean las bacterias intestinales (por regla general, *Escherichia coli* del recto), que penetran en la vejiga urinaria a través de la uretra. Sus síntomas clínicos consisten en disuria, sensación de quemazón y dolor con la micción, aumento en la frecuencia de la necesidad de orinar, y dolor en las regiones suprapúbicas.

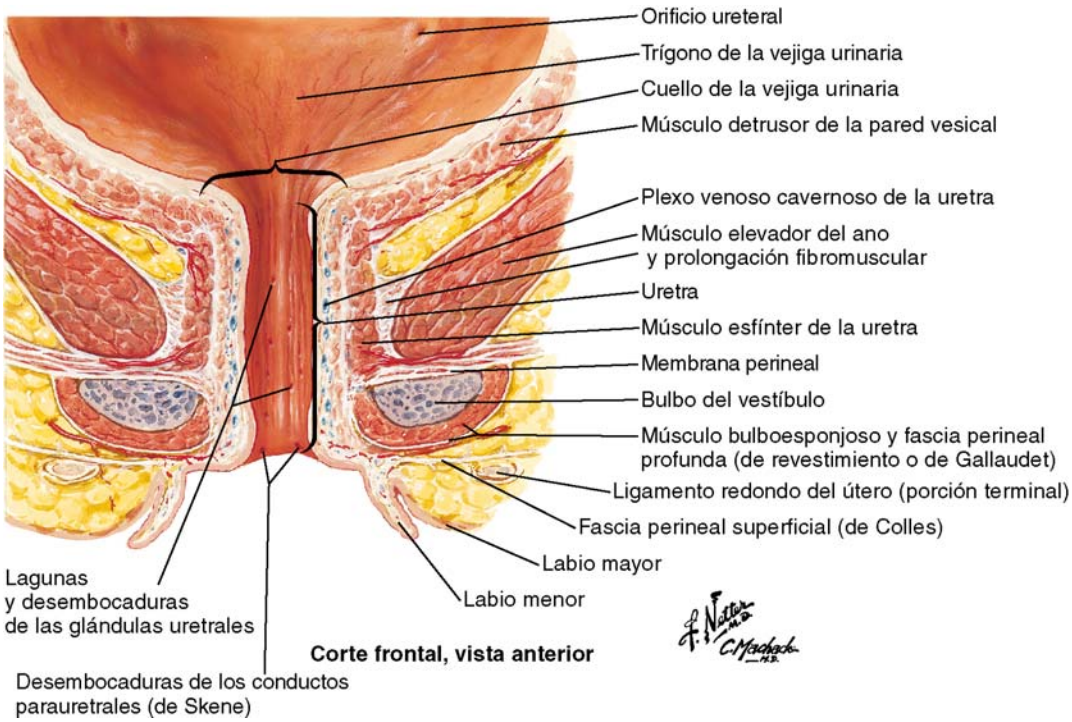


Figura 19.6 Vía urinaria femenina. (Tomado de *Netter FH: Atlas of Human Anatomy, 3rd ed. Teterboro, NJ, ICON Learning System, 2003. © Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.*)

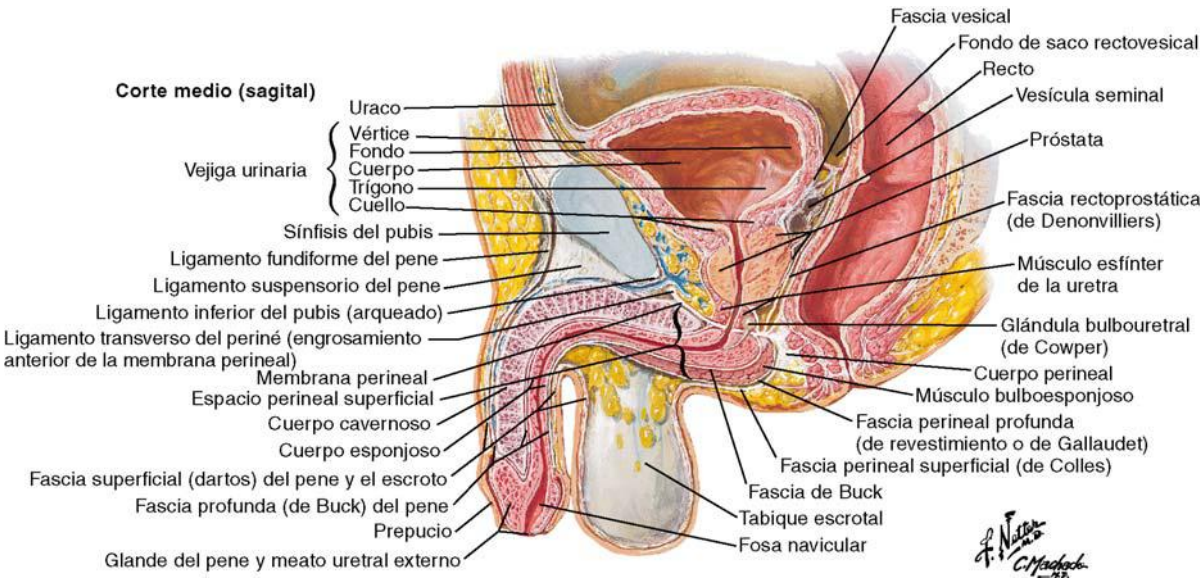


Figura 19.7 Vía urinaria masculina. (Tomado de *Netter FH: Atlas of Human Anatomy, 3rd ed. Teterboro, NJ, ICON Learning System, 2003. © Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

20 APARATO GENITAL FEMENINO

El **aparato genital femenino** comprende los ovarios, los oviductos, el útero, la vagina y los genitales externos, así como las glándulas mamarias.

Antes de la pubertad, las células germinativas del ovario se encuentran en fase de reposo. Una vez que la hipófisis comienza a liberar las **gonadotropinas,** se activa el aparato genital, alrededor de los 12 años de edad, y tiene lugar la menarquia, la primera menstruación. A partir de entonces, el ciclo menstrual de 28 días se conserva durante toda la vida reproductiva de la mujer hasta llegar a la **menopausia.**

TÉRMINOS CLAVE

- **Corteza del ovario**
- **Folículos ováricos**
- **Ovulación**
- **Trompas de Falopio**
- **Útero**
- **Ciclo menstrual**
- **Placenta**
- **Glándulas mamarias**

Ovarios

Cada **ovario** (3 cm × 2 cm × 1 cm) está sujeto al ligamento ancho del útero por el **mesoovario** (fig. 20.1). Además, se encuentra cubierto por el **epitelio germinativo** pavimentoso simple, que se halla sobre su cápsula de tejido conjuntivo, la **túnica albugínea.** El ovario posee una **corteza** externa y una **médula** interna.

El **estroma** de tejido conjuntivo **(compartimento intersticial)** de la corteza está poblado por los **folículos ováricos** y las **células del estroma (intersticiales)** que parecen fibroblastos y forman las tecas interna y externa de los folículos que albergan el **ovocito primario.**

- En el momento de la fecundación, el sexo del embrión queda determinado por la existencia o no del cromosoma Y. Si está presente, el factor de transcripción del **gen *SRY*** (región determinante del sexo en el cromosoma Y), el **factor determinante de los testículos,** induce la aparición de los testículos.
- La falta del gen *SRY* produce el estado por omisión: la constitución de las gónadas femeninas.
- Al principio del desarrollo, surgen un par de crestas cubiertas de epitelio, las **crestas gonadales,** y las células epiteliales que las recubren emigran hacia su interior para configurar los **cordones sexuales primitivos.**
- Al cumplirse 6 semanas desde la fecundación, las **células germinativas primordiales** emigran desde el saco vitelino hacia las crestas gonadales, provocan una mayor evolución de las gónadas, y siguen dividiéndose para generar numerosas células germinativas. A estas alturas, las gónadas masculina y femenina son idénticas y se denominan **gónadas indiferenciadas.**
- En la **mujer,** los cordones sexuales primitivos emigran hacia la médula de las crestas gonadales y forman agregados celulares que degeneran pronto, para quedar sustituidos por tejido conjuntivo. Durante la semana 7, otras células del recubrimiento epitelial emigran hacia la corteza para constituir los cordones sexuales corticales.
- A lo largo del **cuarto mes,** estos cordones sexuales corticales se disocian, y sus células rodean a las células germinativas primordiales, reciben el nombre de **células foliculares** (aunque las células foliculares también pueden nacer a partir del epitelio germinativo) y las células germinativas primordiales se convierten en **ovogonias.**
- A finales del **quinto mes** de la vida fetal, cada corteza ovárica aloja un mínimo de tres millones de ovogonias, pero tan solo 500.000 se ven rodeados por las células foliculares; los demás degeneran. Los ovogonias restantes entran en la primera división meiótica y pasan a denominarse **ovocitos primarios.** Cada ovocito primario más las células foliculares que lo rodean se llama **folículo primordial.**
- Las **células foliculares** que hay alrededor del ovocito primario segregan el **factor bloqueador de la meiosis,** que detiene al ovocito primario en la fase de diploteno de la meiosis I justo hasta antes de la ovulación del ovocito. En los 10 primeros años de vida, dos tercios de los folículos primordiales experimentan una atresia.
- Los **ovocitos primarios** restantes pueden mantenerse en este estado detenido de la meiosis hasta la pubertad o durante los 30 o 40 años siguientes.

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

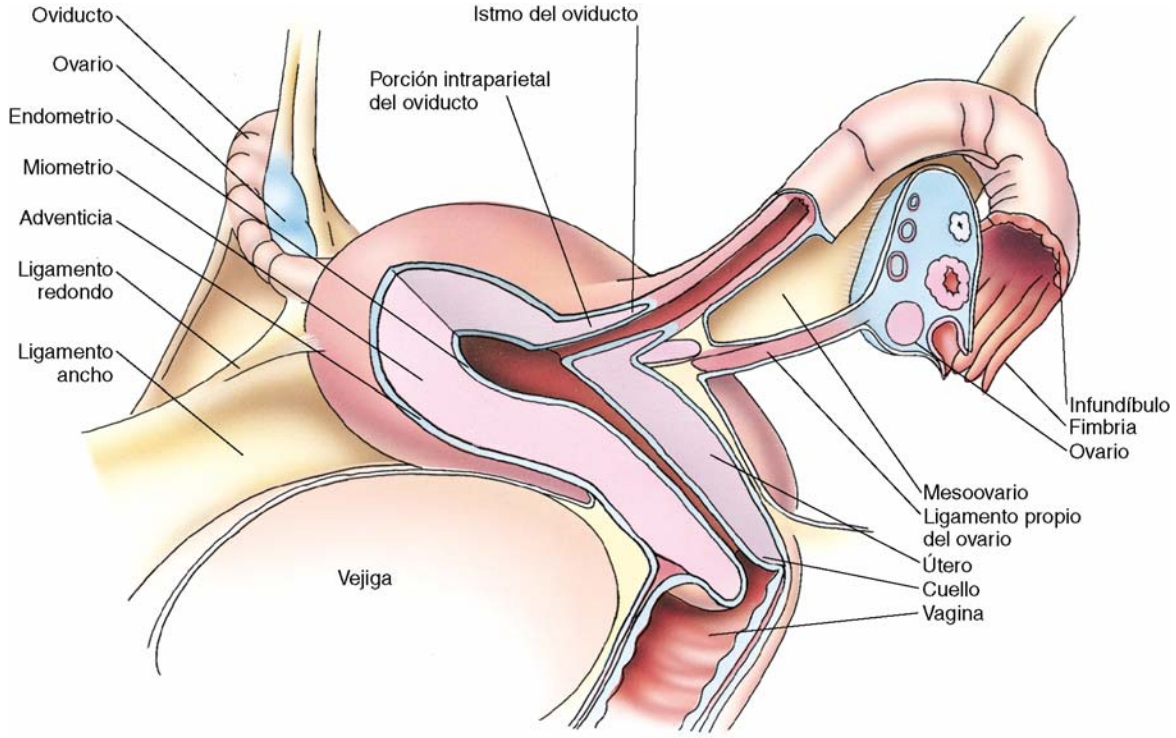


Figura 20.1 Aparato genital femenino. El ovario está cortado para visualizar los folículos en desarrollo, y la trompa de Falopio, el útero y la vagina están abiertos para mostrar la continuidad de su luz. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 464.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Durante el desarrollo, como respuesta a los estrógenos, se forman las trompas de Falopio, el cuerpo y el cuello del útero, y la porción superior de la vagina, mediante la fusión de los conductos de Müller (paramesonéfricos) derecho e izquierdo. En torno a la semana 9 después de la fecundación, se desintegra la pared que divide los dos conductos fusionados, lo que crea una sola luz. A veces, esta fusión no sucede, y la persona tiene dos úteros más pequeños, llamado **útero didelfo,** y dos cuellos con dos vaginas independientes, cada una con un orificio hacia su propio útero. Más frecuente es que la pared entre los dos conductos de Müller permanezca íntegra, pero las luces de los dos cuernos uterinos desemboquen en una sola vagina común; esta situación recibe el nombre de **útero bicorne.**

El gen *WNT4* regula otros genes que actúan en la aparición de los ovarios al suprimir el gen responsable de la producción de los testículos *(SOX9)* y activar otra serie de genes, como *DAX1,* un miembro de la familia de receptores nucleares de hormonas que dirige la evolución del ovario. Aunque no se ha demostrado en el hombre, en ratones *DAX1* controla un gen que codifica una parte de la proteína ligadora de la **secuencia TATA** para la polimerasa de ARN. Sin esta proteína, los ratones son incapaces de constituir unos ovarios.

A lo largo de la vida fecunda de una mujer, ovula cada 28 días y expulsa unos 450 ovocitos. Como el embrión femenino no fabrica testosterona ni la hormona antimülleriana, el conducto mesonéfrico degenera. Los estrógenos elaborados hacen que los **conductos de Müller (conductos paramesonéfricos)** generen las trompas de Falopio, el cuerpo y el cuello del útero, y parte de la vagina.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

FOLÍCULOS OVÁRICOS

Existen dos categorías de folículos ováricos, los **folículos primordiales (en reposo)** y los **folículos en crecimiento;** estos últimos presentan cuatro etapas: folículo primario unilaminar, folículo primario multilaminar, folículo secundario (antral) y folículo de Graaf (maduro) (fig. 20.2 y tabla 20.1). De ellos, los folículos secundarios y de Graaf (pero no el folículo dominante) necesitan la **hormona foliculoestimulante (FSH)** para su desarrollo, mientras que el primordial y los dos tipos de folículos primarios se forman debido a factores locales desconocidos tal vez elaborados por las células foliculares. Durante cualquier ciclo menstrual concreto, alrededor de 50 folículos primordiales empiezan a evolucionar; sin embargo, lo hacen en diversos momentos a lo largo del ciclo, por lo que en el ovario hay folículos en distintas fases de su producción.

- El **folículo primordial (en reposo),** el más pequeño y menos maduro de todos, es un conglomerado esférico de células compuesto por un ovocito primario pequeño con un diámetro de 25 µm (en la profase de la meiosis I) rodeado por una única capa de células foliculares planas adheridas entre sí por desmosomas. El folículo está envuelto por una lámina basal que lo aísla del estroma de tejido conjuntivo.
- Los **folículos primarios unilaminares** están constituidos por un ovocito primario (con un diámetro de 100 a 150 µm) cuyo núcleo es grande y tiene un aspecto vesicular (designado vesícula germinativa), rodeado por una sola capa de células foliculares cúbicas (v. fig. 20.2 y tabla 20.1). Los **folículos primarios multilaminares** se parecen a los folículos primarios unilaminares, salvo en que la actividad mitótica de las células foliculares derivó en la formación de varias capas suyas **(células de la granulosa)** alrededor del ovocito. Además, surge otra capa de material amorfo, la **zona pelúcida,** integrada por las glucoproteínas **ZP_1,ZP_2** y **ZP_3,** en torno al ovocito primario. No solo los filopodios de las células de la granulosa invaden la zona pelúcida, entran en contacto con la membrana plasmática del ovocito y crean uniones gap con el ovocito primario, sino que dichas células también establecen uniones gap entre ellas. El estroma que circunda las células de la granulosa, aunque separado de ellas por la lámina basal, se reorganiza para originar una capa celular vascularizada interna y otra capa fibrosa externa, llamadas **teca interna** y **teca externa** (v. fig. 20.2 y tabla 20.1). Las células de la teca interna presentan receptores para la **hormona luteinizante (LH)** ligados a su membrana, y como sintetizan y liberan la hormona masculina **androstenediona,** poseen los rasgos estructurales íntimos de las células que fabrican hormonas esteroideas. La androstenediona expulsada atraviesa la lámina basal para penetrar en las células de la granulosa, donde la enzima **aromatasa** la convierte en **estradiol,** un estrógeno.
- Los **folículos secundarios (antrales)** son semejantes a los folículos primarios multilaminares, excepto que los ovocitos primarios son más grandes (con 200 µm de diámetro [v. fig. 20.2 y tabla 20.1]), la capa de células de la granulosa aumenta de espesor y entre ellas aparecen espacios llenos de líquido **(cuerpos de Call-Exner).** Su contenido, el líquido folicular, consiste en líquido extracelular al que se añaden proteínas fijadoras de esteroides procedentes de las células de la granulosa, glucosaminoglucanos, proteoglucanos y hormonas como **progesterona, estradiol, inhibina, folistatina (foliculoestatina)** y **activina.** La activina es una hormona que hace que las células basófilas de la adenohipófisis liberen **LH** y **FSH.** El crecimiento constante del folículo secundario depende de la FSH.
- Los **folículos de Graaf (maduros)** son reconocibles por su gran tamaño y por el hecho de que el líquido folicular, que en el folículo secundario adoptaba el aspecto de pequeños lagos aislados, se combina en un único gran compartimento esférico cargado de líquido: el **antro.** Su pared está compuesta por varias capas de células foliculares, denominadas **membrana granulosa,** y en algún punto otro agregado de células de la granulosa, el **cúmulo oóforo,** salientes hacia el antro, que recuerdan a las lenguas de Dinamarca que se adentran en el Mar del Norte. El cúmulo se parece a un polo helado en el que su tallo, que nace en la membrana granulosa, es cilíndrico, y su extremo libre ensanchado es esférico. El centro del extremo libre alberga el ovocito primario, rodeado por numerosas capas de células de la granulosa, de las cuales la más interna, que linda con la zona pelúcida, recibe el nombre de **corona radiada.** Pueden distinguirse dos tipos diferentes de células de la granulosa: las que forman la pared del antro, conocidas como **células de la membrana granulosa,** y las del cúmulo oóforo, o **células del cúmulo de la granulosa.** Las tecas interna y externa siguen desarrollándose constituyendo capas más gruesas (v. fig. 20.2 y tabla 20.1).
- El **folículo dominante** designa aquel folículo de Graaf que continúa su evolución, se vuelve **independiente de la FSH,** y produce la hormona **inhibina,** que detiene la liberación de FSH por la adenohipófisis, lo que suscita la degeneración, o **atresia,** de los demás folículos en progresión. Normalmente, tan solo el folículo dominante es el que expulsa su ovocito en la ovulación.

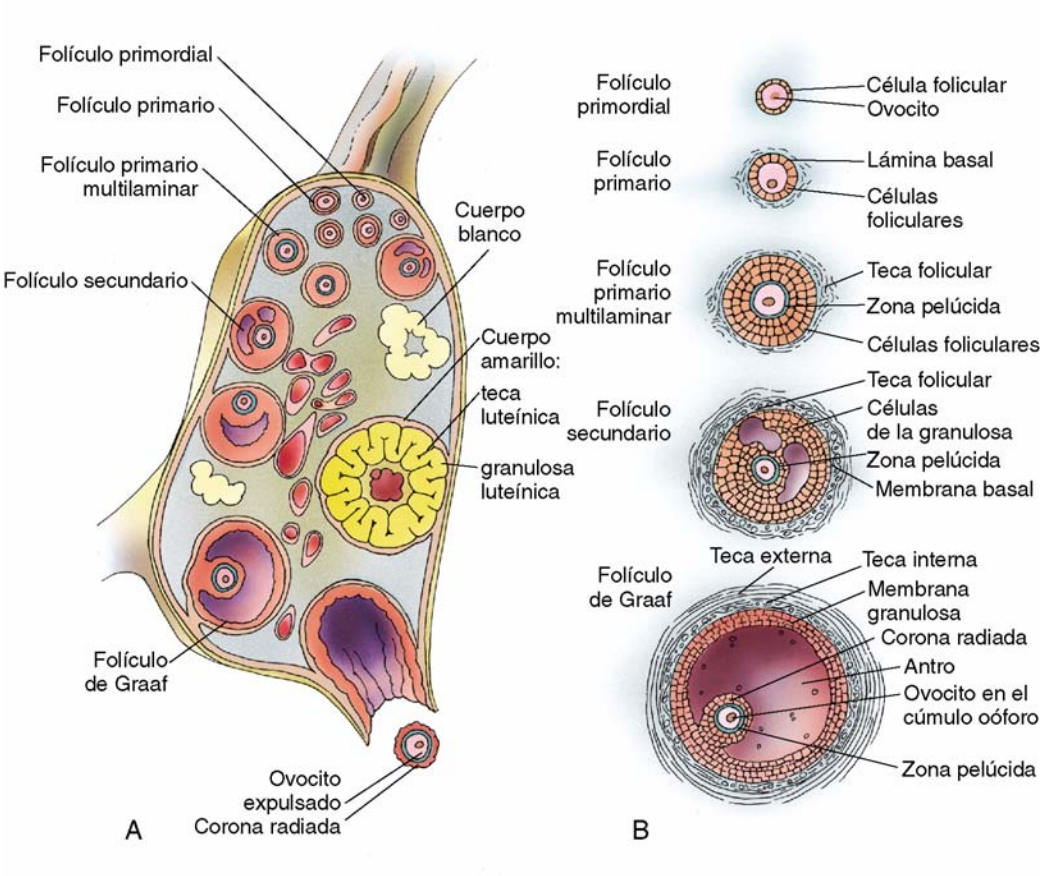


Figura 20.2 **A** y **B.** Desarrollo del folículo en el ovario. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 465*)

Tabla 20.1 FASES DEL DESARROLLO DEL FOLÍCULO OVÁRICO

Fase	Dependencia de la FSH	Ovocito	Zona pelúcida	Células foliculares o de la granulosa	Líquido folicular	Teca interna	Teca externa
Folículo primordial	No	Primario	Ausente	Capa única de células planas	Ausente	Ausente	Ausente
Folículo primario unilaminar	No	Primario	Presente	Capa única de células cúbicas	Ausente	Ausente	Ausente
Folículo primario multilaminar	No	Primario	Presente y las microvellosidades del ovocito primario forman uniones gap con los filopodios de las células de la corona radiada	Varias capas de células foliculares (ahora llamadas células de la granulosa)	Ausente	Presente	Presente
Folículo secundario	Sí	Primario	Presente con uniones gap	Aparición de espacios entre las células de la granulosa	Acumulación en espacios entre las células de la granulosa	Presente	Presente
Folículo de Graaf	Sí, hasta convertirse en el folículo dominante	Primario, rodeado por la corona radiada en el cúmulo oóforo	Presente con uniones gap	Formación de la membrana granulosa y el cúmulo oóforo	Relleno del antro	Presente	Presente

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 467.*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

OVULACIÓN

La **ovulación** sucede el día 14 antes de la menstruación y tiene lugar en función de un descenso de la FSH y un súbito incremento en las concentraciones sanguíneas de LH. Estos cambios hormonales se deben a las grandes cantidades de estrógenos elaboradas por los folículos de Graaf y secundario (figs. 20.3 y 20.4). Los **folículos dependientes de la FSH** que han estado creciendo a lo largo de su maduración pierden su acceso a la FSH; degeneran y pasan a llamarse **folículos atrésicos.** La oleada en los valores de LH es la responsable de los siguientes fenómenos:

- Aumenta la **circulación sanguínea** de los ovarios, lo que lleva a la aparición de un edema en la teca externa y al desprendimiento de colagenasa, histamina y prostaglandina en las inmediaciones del folículo dominante.
- La **membrana granulosa** del folículo dominante sufre una proteinólisis debido a que se da la formación de **plasmina** provocada por la LH, lo que permite al folículo dominante soltar su ovocito.
- Las **células foliculares** fabrican y emiten **sustancia inductora de la meiosis,** que estimula la finalización de la primera división meiótica en el ovocito primario del folículo dominante, lo que origina el **ovocito secundario** y el **primer cuerpo polar.** El ovocito secundario inicia su segunda división meiótica pero no logra pasar de la **metafase.**
- Las **células de la granulosa** continúan sintetizando glucosaminoglucanos y proteoglucanos, lo que determina una acumulación permanente de agua y un crecimiento en el tamaño del folículo dominante, que acentúa su presión sobre la túnica albugínea del ovario, cortando el aporte de sangre en el punto de mayor presión. Esta región avascular de la cápsula ovárica, denominada **estigma,** experimenta una necrosis y, sumada a la proteinólisis de la membrana granulosa en su proximidad, abre un canal que conduce desde la luz del antro hacia la cavidad peritoneal.
- El **ovocito secundario,** rodeado por la corona radiada y en compañía del primer corpúsculo polar, abandona el ovario, proceso que recibe el nombre de **ovulación,** y, en condiciones normales, penetra en el **infundíbulo** de la **trompa de Falopio (oviducto).**
- El resto del folículo dominante se convierte en el **cuerpo amarillo** (v. fig. 20.3).

CUERPO AMARILLO Y CUERPO BLANCO

Cuando sucede la ovulación, el resto del folículo de Graaf dominante almacena una pequeña cantidad de sangre procedente de los vasos sanguíneos afectados en la zona, se pliega sobre sí mismo, y pasa a llamarse **cuerpo hemorrágico.** En el plazo de un par de días, los macrófagos reabsorben la sangre y, debido a la influencia de la LH, esta estructura se transforma en una glándula endocrina transitoria, el **cuerpo amarillo** (v. fig. 20.3). El cuerpo amarillo consta de dos tipos celulares principales: el 80% son células luteínicas de la granulosa (derivadas de las células de la granulosa) y el 20% son células luteínicas de la teca (derivadas de la teca interna). La membrana basal entre la antigua teca interna y la teca externa se desintegra, lo que permite la vascularización de la región correspondiente a las células luteínicas de la granulosa.

- Las **células luteínicas de la granulosa** son las más grandes de las dos, y sintetizan **progesterona** además de modificar la **androstenediona** (un andrógeno) en **estradiol** (un estrógeno).
- Las **células luteínicas de la teca** ocupan una situación periférica y sintetizan progesterona, androstenediona y varios estrógenos.

La progesterona y los estrógenos segregados por el cuerpo amarillo inhiben la liberación de FSH y LH por las células basófilas de la hipófisis, las hormonas necesarias para la evolución de los folículos ováricos y para la conservación del cuerpo amarillo (v. fig. 20.4). Si no tiene lugar la gestación, el cuerpo amarillo empieza a degenerar y se le designa **cuerpo amarillo de la menstruación.** En caso de haber un embarazo, la placenta en formación (pero al principio los **trofoblastos** del embrión en desarrollo) suelta **gonadotropina coriónica humana (hCG),** que hace crecer al cuerpo amarillo y lo preserva unos 3 meses, período en el que recibe la denominación de **cuerpo amarillo de la gestación.** Pasado ese tiempo, el cuerpo amarillo ya no hace falta porque la placenta asume la elaboración de las hormonas precisas para mantener el embarazo, pero permanece siendo funcional varios meses.

A la larga, el cuerpo amarillo (de la menstruación y de la gestación) pierde tamaño debido a su **luteólisis** (regresión), y los fibroblastos que lo invaden fabrican fibras de colágeno de tipo I para convertirlo en un **cuerpo blanco,** un tejido conjuntivo fibroso que sigue su reabsorción hasta quedar reducido a una cicatriz sobre la superficie del ovario. La luteólisis se pone en marcha por la **hipoxia** ocasionada al bajar el flujo sanguíneo, lo que suscita la llegada de **linfocitos T** cuyo producto, el **interferón-γ,** es el responsable de recolectar macrófagos. Los **macrófagos** descargan el **factor de necrosis tumoral-α,** que empuja a las células del cuerpo amarillo a la **apoptosis.**

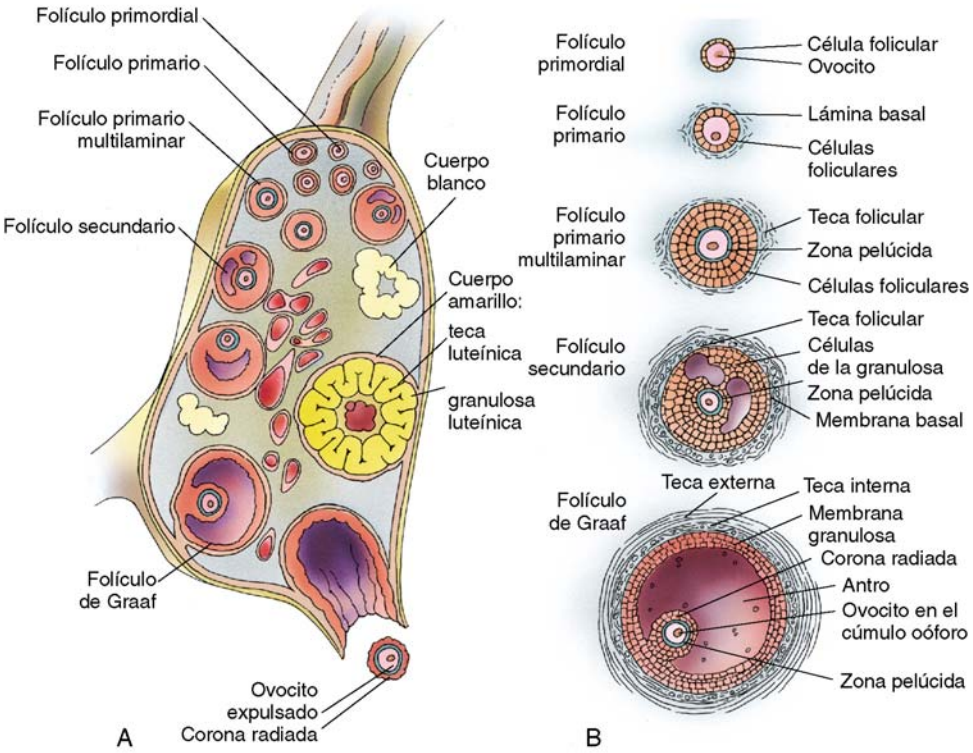


Figura 20.3 **A** y **B.** Formación del cuerpo amarillo y el cuerpo blanco. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 465.*)

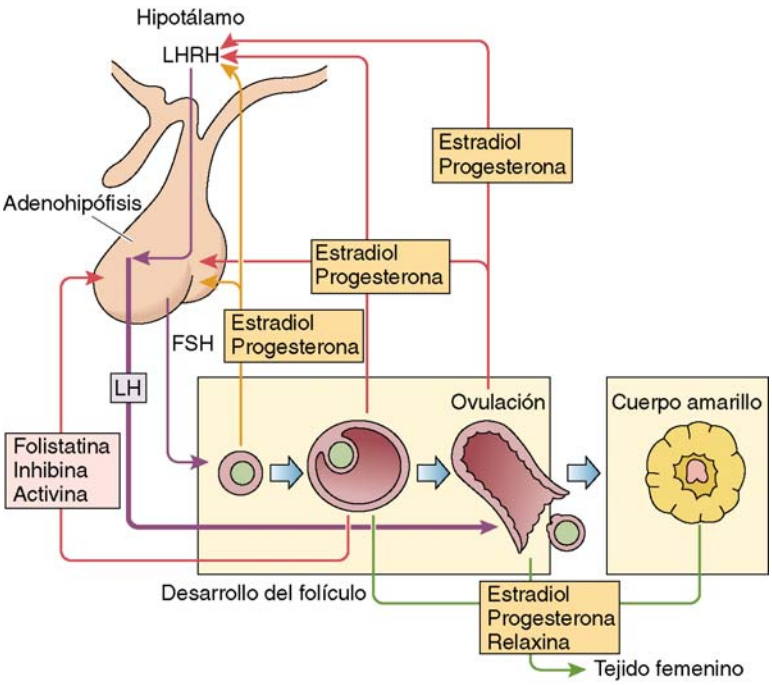


Figura 20.4 Interacción entre las hormonas de la hipófisis y del ovario. LHRH, hormona liberadora de la hormona luteinizante. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 472.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Oviductos (trompas de Falopio)

Cada **oviducto** consiste en un túbulo estrecho abierto por ambos extremos: en su extremo libre peritoneal, donde se acerca al ovario, y en su otro extremo, donde se fija a la pared del cuerpo uterino y la perfora. En su trayecto presenta cuatro regiones nítidamente delimitadas, identificables por rasgos específicos de cada una (fig. 20.5).

- El **infundíbulo** es el extremo libre del oviducto, y sus **fimbrias** se aprietan contra el ovario durante la ovulación para captar el ovocito secundario, sus células foliculares acompañantes y el primer cuerpo polar.
- La **ampolla** es la continuación dilatada del infundíbulo, habitualmente el lugar de la fecundación.
- La **región intraparietal** del oviducto atraviesa la pared del útero y desemboca en su luz.
- El **istmo** es la parte estrecha que queda entre la región intraparietal y la ampolla.

El oviducto posee tres capas: la mucosa interna, la muscular intermedia y la serosa externa (ausente en la región intraparietal).

La **mucosa** del oviducto está muy plegada, lo que vuelve su luz muy intrincada. Tiene un revestimiento por un epitelio cilíndrico simple, compuesto de células en clavija y células cilíndricas ciliadas.

- Las **células en clavija** son células cilíndricas sin cilios; segregan un líquido que no solo lleva abundantes elementos nutritivos, sino que también contiene factores necesarios para la **capacitación** de los espermatozoides. Sin su presencia, estos últimos son incapaces de fecundar al ovocito secundario. El líquido lleno de nutrientes alimenta no solo al embrión en desarrollo en su recorrido a través del oviducto, sino también a los propios espermatozoides.
- Las **células ciliadas** también tienen una forma cilíndrica y están dotadas de numerosos cilios que impulsan al óvulo fecundado hacia el útero.

La **lámina propia** está constituida por un tejido conjuntivo colágeno, denso y vascular, rodeado por la **muscular,** integrada por músculo liso y organizada en una capa circular interna mal delimitada y una capa longitudinal externa. Salvo en la región intraparietal, la muscular se encuentra recubierta por una serosa.

Útero

El **útero** es un órgano muy muscular que acoge al embrión y al feto en desarrollo hasta el parto. Mide $7 \times 4 \times 2{,}5$ cm y está dividido en tres regiones: el cuerpo, el fondo y el cuello (v. fig. 20.5). Su pared presenta tres capas: el endometrio, el miometrio y la serosa o adventicia.

- El **endometrio** corresponde a la mucosa uterina y consiste en un epitelio cilíndrico simple con **células secretoras sin cilios** y **células ciliadas** que cubren al tejido conjuntivo vascular en el que existen fibroblastos, **células deciduales** y **glándulas uterinas** tubulares y ramificadas. El endometrio posee dos capas: la **capa funcional** externa más gruesa, que se desprende durante la menstruación y la **capa basal** más profunda que se conserva en ese momento y cuyo tejido está ocupado por la base de las glándulas uterinas. La capa basal se encuentra vascularizada por las **arterias rectas,** mientras que la funcional lo está por las **arterias helicoidales;** ambos vasos nacen en las **arterias arqueadas** del miometrio.
- El **miometrio** consta de músculo liso dispuesto en tres capas: la interna y la externa, longitudinales, y la intermedia circular. La capa circular intermedia está muy vascularizada por las **arterias arqueadas** y muchas veces recibe el nombre de **estrato vascular.** Las capas musculares quedan sustituidas en el cuello por tejido conjuntivo fibroelástico denso. El tamaño y el número de los miocitos lisos miometriales se halla bajo la influencia directa de las concentraciones sanguíneas de estrógenos; cuanto mayores sean estas, más grandes y más abundantes serán. Sin estrógenos, los miocitos lisos del útero se atrofian. Durante la gestación, sucede lo contrario: hay una hipertrofia y una hiperplasia de los miocitos lisos uterinos. En el momento del parto, la **hormona corticótropa** hace que ellos y las células de las membranas que rodean al feto liberen **prostaglandinas,** que, junto a la **oxitocina** procedente de la neurohipófisis, determinan las contracciones que sufre el miometrio para expulsar al feto. La salida continua de oxitocina provoca la contracción de los vasos sanguíneos uterinos para reducir al mínimo la pérdida de sangre que si no derivaría del desprendimiento de la placenta del revestimiento uterino.
- Gran parte del útero está recubierto por una **serosa** excepto la zona en la que se pega a la vejiga urinaria. En esa región, existe una **adventicia** tapizándolo.

El **cuello** es una estructura muy fibrosa que sobresale en la vagina como el final del útero. Su luz está revestida por un **epitelio cilíndrico simple** integrado por células secretoras de moco. Cuando penetra en la vagina, queda recubierto por un epitelio pavimentoso estratificado no queratinizado. El tejido conjuntivo subepitelial del cuello alberga **glándulas cervicales** secretoras de moco cuyo producto puede facilitar la entrada de los espermatozoides –como sucede durante la ovulación– o generar un tapón mucoso espeso –como sucede durante la gestación– para impedir la llegada de espermatozoides a la luz del útero. El cambio de consistencia en el moco elaborado por estas glándulas está controlado por la concentración sanguínea de progesterona.

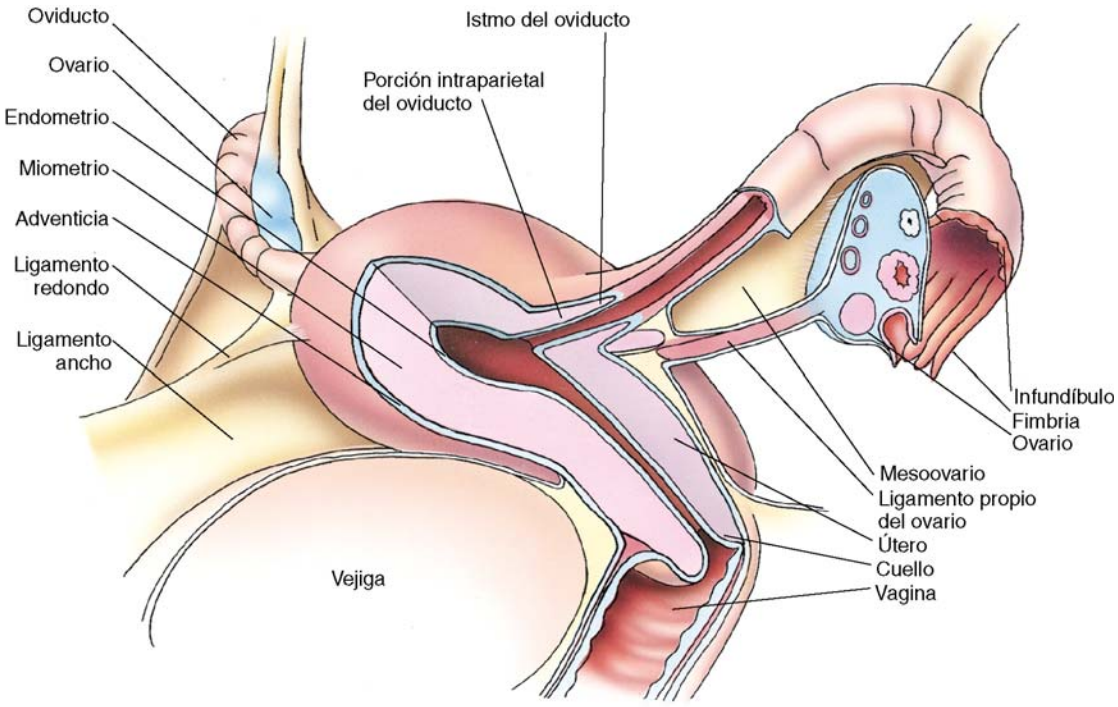


Figura 20.5 Aparato genital femenino. El infundíbulo con fimbrias del oviducto se encuentra íntimamente asociado al ovario. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 464.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Lo más frecuente es que la **endometritis aguda** –inflamación del endometrio– esté ocasionada por una infección por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus.* Su aparición tiene lugar si queda retenida una porción de la placenta o si hubo problemas al realizar un aborto. Otras causas posibles son las maniobras instrumentales y hasta el parto normal. La paciente acude con fiebre alta y un flujo vaginal que contiene pus. Con un tratamiento antibiótico, el proceso desaparece en unos 14 días.

La **prueba citológica de Papanicolaou (citología exfoliativa)** es un método diagnóstico. Se obtienen aspirados vaginales o raspados cervicales, las muestras se preparan para su observación histológica y las extensiones se examinan al microscopio buscando la presencia de células que muestren anaplasia, displasia o carcinoma. La citología vaginal representa un instrumento muy económico que debería llevarse a cabo todos los años en las mujeres que lleven una vida sexual activa y a los 21 años de edad en las que no. Se han propuesto nuevas recomendaciones que rebajan la frecuencia de su realización en las mujeres mayores de 30 años que no hayan ofrecido células anormales durante tres años consecutivos. Esta técnica ha salvado innumerables vidas gracias a la detección temprana de transformaciones precancerosas y cancerosas que habrían derivado en graves tumores malignos del cuello. Cada año, se efectúan unos 55 millones de citologías vaginales en EE. UU., y el 6% ofrecen alguna alteración que exige la atención de un médico.

La **salpingitis,** que es la inflamación del oviducto, también se designa como *enfermedad pélvica inflamatoria,* aunque esta última es una infección que afecta a cualquier órgano pélvico, no solo a los oviductos. La salpingitis suele ser una infección bacteriana de transmisión sexual que comienza en la vagina y se extiende hacia el cuello y el resto del útero. Desde ahí llega hasta los oviductos. Pocas veces está ocasionada por la colocación de un dispositivo intrauterino. El trastorno se manifiesta con los síntomas corrientes de dolor en la zona inferior del abdomen que se recrudece con el coito y durante la exploración vaginal, fiebre, micción frecuente con sensación de escozor, y náuseas y vómitos inconstantes. Su diagnóstico puede suponer un sencillo frotis cervical que se cultive para comprobar el crecimiento bacteriano o un estudio laparoscópico del útero, los oviductos y los ovarios. El tratamiento antibiótico normalmente alivia la salpingitis en el plazo de 1 semana. A menudo, también se administra esta medida a la pareja sexual de la paciente.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Ciclo menstrual

En condiciones normales, el ciclo menstrual dura 28 días y se divide en tres fases continuas: menstrual, proliferativa (folicular) y secretora (luteínica). Su aparición tiene lugar cuando la mujer no está embarazada; el ciclo se interrumpe al comenzar una gestación.

- La **fase menstrual** supone de 3 a 4 días. Empieza con el comienzo de la **menstruación** (hemorragia vaginal) y es el resultado de un descenso en las concentraciones sanguíneas de estrógenos y progesterona que suscita una contracción de las arterias helicoidales, al principio esporádica, e ininterrumpida en cuestión de 24 a 48 h (figs. 20.6 y 20.7). La privación de riego sanguíneo en la capa funcional ocasiona una necrosis y, cuando se rompen las arterias helicoidales, su desprendimiento correspondiente. La capa basal sigue recibiendo la llegada de sangre desde las arterias rectas y, aunque quede despojada de su cubierta epitelial, permanece sana. Las células epiteliales situadas en la base de las glándulas uterinas ponen en marcha la reepitelización de la superficie perdida.
- La **fase proliferativa (folicular),** de unos 10 días de duración, se inicia al acabar la menstruación y se extiende hasta la ovulación. Esta fase se caracteriza por la reepitelización de la superficie desprendida, la reconstrucción del endometrio y las arterias helicoidales en su espesor, y el restablecimiento de las glándulas, por lo que se recupera la capa funcional hasta completar unos 2 o 3 mm de grosor (v. fig. 20.6). En el momento de la ovulación, las glándulas, aunque no formen espirales, empiezan a acumular glucógeno en sus células. Las arterias helicoidales apenas han comenzado a enroscarse en una hélice cerrada y han cubierto alrededor de las dos terceras partes de su trayecto hacia la capa funcional. Justo antes de la ovulación, las concentraciones sanguíneas de FSH, LH y estrógenos llegan a su máximo.
- La **fase secretora (luteínica),** que se prolonga unas 2 semanas, arranca tras la ovulación y finaliza al aparecer la menstruación. A lo largo de esta fase, las glándulas del endometrio adquieren muchas espirales; los vasos helicoidales ocupan toda la distancia que hay hasta la cara de la capa funcional, que ha crecido hasta unos 5 mm de anchura, cubierta por epitelio; y la luz de las glándulas endometriales está rellena con su producto de secreción (v. fig. 20.6). Para el día 20 del ciclo menstrual, la concentración sanguínea de progesterona ha alcanzado su máximo, y la de los estrógenos también es bastante alta, aunque no tanto como durante la fase proliferativa (v. fig. 20.7). Las arterias helicoidales se ven rodeadas por células del estroma que aumentan y se transforman en **células deciduales (reacción decidual)** que almacenan glucógeno y lípidos en previsión de la implantación del embrión. La función de estas células deciduales anticipándose a la implantación y a lo largo de este proceso se comenta más adelante en el apartado dedicado a la implantación.

Fecundación

Cuando el ovocito secundario, sus células foliculares y el primer cuerpo polar se expulsan del folículo de Graaf dominante, se introducen en el infundíbulo con fimbrias del oviducto y son transportados por la actividad muscular de la capa correspondiente de este órgano y mediante las acciones coordinadas de los cilios pertenecientes a las células cilíndricas ciliadas que hay en ella (fig. 20.8). Si han entrado espermatozoides en el aparato genital de la mujer, han sufrido su maduración en el epidídimo y su capacitación en el istmo, y han llegado hasta la ampolla del oviducto, comienzan a abrirse paso en su recorrido entre las células de la corona radiada para entrar en contacto con la zona pelúcida.

Cuando los receptores de ZP_3 de la membrana plasmática de los espermatozoides se unen a esta molécula en la zona pelúcida, el espermatozoide experimenta la **reacción acrosómica,** lo que libera las enzimas presentes en su acrosoma –en especial, **acrosina**– como medio que le deja traspasar la zona pelúcida y ponerse en contacto con la membrana plasmática del ovocito. Este hecho hace que el ovocito suelte sus enzimas lisosómicas, que modifican la zona pelúcida en la **reacción de zona,** y la impermeabiliza frente a los demás espermatozoides. La membrana plasmática del espermatozoide posee **fertilina,** que interacciona con las **integrinas** y el **CD9** de la membrana plasmática del ovocito, lo que permite que la fusión entre ambas membranas. El espermatozoide penetra en el ovocito, un fenómeno denominado **fecundación.** En ese momento, el ovocito:

- Atraviesa la **reacción cortical,** que impide la irrupción de más espermatozoides en el ovocito.
- Reanuda su **segunda división meiótica,** lo que forma el **óvulo** y el minúsculo **segundo cuerpo polar.**
- Reconfigura su núcleo **haploide,** el **pronúcleo femenino,** que se desplaza hacia el núcleo **haploide** del espermatozoide **(pronúcleo masculino).**

Los dos pronúcleos duplican su ADN, y sus membranas nucleares se disuelven. El complejo del huso que surge cuando los centríolos emigran hacia los polos opuestos del óvulo ahora es ya una célula **diploide,** llamada **cigoto.** Este último efectúa una mitosis, que recibe el nombre de **segmentación,** y las células resultantes avanzan a lo largo del oviducto hacia el útero (v. fig. 20.8) y siguen dividiéndose, hasta constituir un conglomerado celular conocido como **mórula.** Si el ovocito no se fecunda, degenera en un plazo de 24 h.

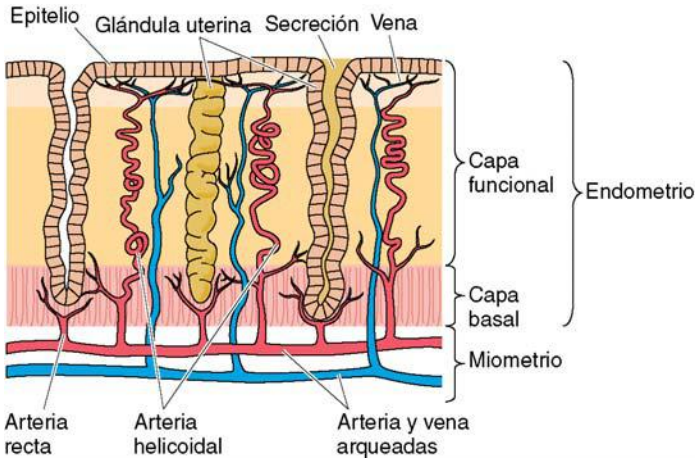


Figura 20.6 Las dos capas del endometrio uterino y su vascularización. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 477.*)

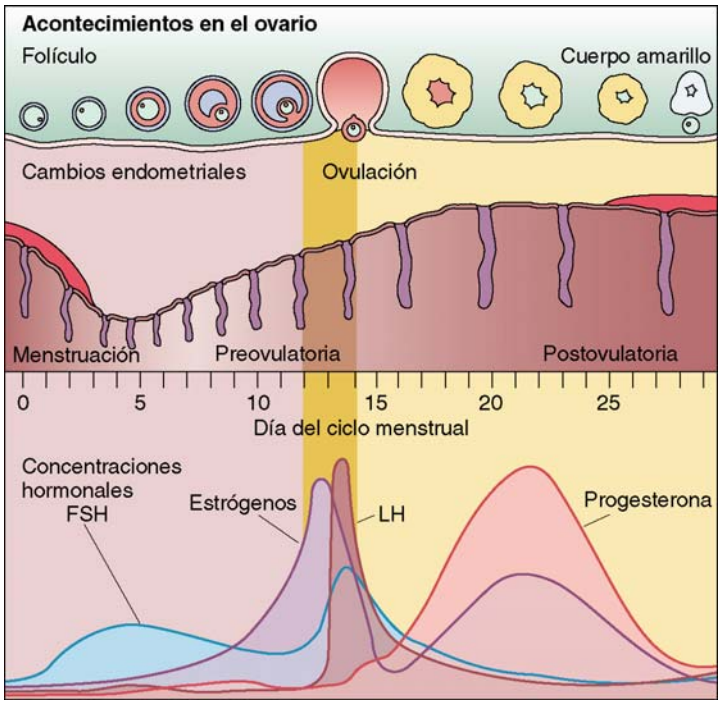


Figura 20.7 Relaciones entre los acontecimientos ováricos, las fases del endometrio uterino y el ciclo hormonal. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 479.*)

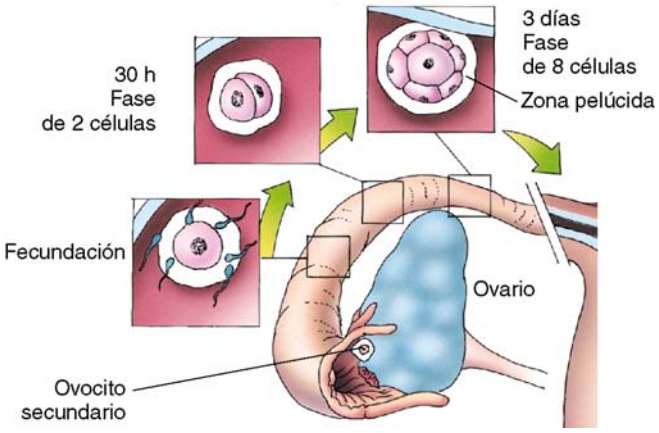


Figura 20.8 Fecundación y mitosis en el cigoto. (Modificado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 481.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Implantación

Cuando la mórula viaja a través del oviducto, todavía se encuentra rodeada por la zona pelúcida, y sus células, los **blastómeros,** no han dejado de dividirse. De 4 a 5 días después de la fecundación, la mórula llega al útero (fig. 20.9). El líquido uterino accede a la zona pelúcida y reorganiza las células de la mórula para originar el **blastocisto,** cuya luz, el **blastocele,** contiene líquido uterino y un pequeño agregado de células, los **embrioblastos (masa celular interna).** Las células periféricas que integran la pared del blastocisto se denominan **trofoblastos** (v. fig. 20.9). La zona pelúcida se desintegra, y los trofoblastos expresan **L-selectinas** e **integrinas** sobre sus superficies, que entran en contacto con receptores del epitelio uterino, poniendo en marcha el proceso de la **implantación.** El endometrio, en la **fase secretora (luteínica),** está preparado para alimentar al embrión al hundirse en la pared uterina.

- Las células de los **embrioblastos** dan lugar al embrión y al amnios.
- Los **trofoblastos** generan la porción embrionaria de la placenta y hacen que el **endometrio uterino** produzca la porción materna de la placenta.

Cuando los trofoblastos proliferan, configuran una capa interna de **citotrofoblastos** cuyas células experimentan una enérgica fase de división y una capa externa de **sincitiotrofoblastos** sin mitosis. A medida que se dividen las células del citotrofoblasto, las recién formadas se incorporan a la capa del sincitiotrofoblasto, que crece, sufre una vacuolización para crear **lagunas** interconectadas, y traspasa el revestimiento endometrial. Al concluir el día 11 tras la fecundación, el embrión y sus capas han quedado sumergidas en el endometrio vascularizado (fig. 20.10; v. fig. 20.9).

Formación de la placenta

A medida que los sincitiotrofoblastos continúan infiltrando el endometrio vascular, atraviesan las paredes de muchos de los vasos sanguíneos y la sangre sale hacia las lagunas, para abastecer al embrión incipiente con alimentos y oxígeno. Según evoluciona la **placenta**, las células de los trofoblastos constituyen el **corion.** En momentos posteriores, el corion engendra la **lámina coriónica,** de la que surgen las **vellosidades coriónicas** (v. fig. 20.10). Como respuesta a la aparición del corion, el endometrio uterino pasa a llamarse **decidua.** La decidua posee tres regiones:

- La **decidua basal** es la región de la decidua que corresponde a la porción materna de la placenta.
- La **decidua capsular** es la parte de la decidua situada entre el embrión y la luz del útero; no aporta nada a la placenta y recibe el nombre de **corion leve.**
- La **decidua parietal** es la zona de la decidua localizada entre el miometrio y la luz del útero: las regiones endometriales que no se hallan en íntima asociación con el embrión ni con la placenta.

La **decidua basal** se ve invadida por el aporte vascular materno para configurar la porción materna de la placenta, y los sincitiotrofoblastos y citotrofoblastos de la lámina coriónica responden mediante la generación de las **vellosidades coriónicas,** conocidas como **vellosidades primarias** (del **corion frondoso**). Cuando el núcleo de las vellosidades primarias se puebla de células mesenquimatosas y por los vasos sanguíneos embrionarios, estas pasan a denominarse **vellosidades secundarias** (v. fig. 20.10). Los citotrofoblastos de las vellosidades secundarias bajan de número al comenzar a formar parte del sincitio en expansión. A la vez que sucede esto, aparecen **lagunas** llenas de sangre en la decidua basal, y las vellosidades secundarias sobresalen en estos grandes espacios vasculares. Las lagunas reciben sangre desde las arteriolas y vénulas maternas y allí la vierten. Parte de las vellosidades están sujetas a la decidua basal y se las designa **vellosidades de fijación,** mientras que otras no lo están y se las conoce como **vellosidades libres.**

Los lechos capilares de las vellosidades se acercan a los sincitiotrofoblastos, y los nutrientes y el oxígeno de la sangre materna se adentran en los tejidos de estas vellosidades para atravesar sus lechos capilares. Los productos de desecho y el dióxido de carbono salen de los capilares fetales para recorrer su trayecto desde las vellosidades hacia las lagunas con el fin de que los retire la sangre materna. El riego sanguíneo fetal y el materno no entran en contacto; el tejido interpuesto entre ambas circulaciones se llama **barrera placentaria** (tabla 20.2).

La mayoría de las pequeñas moléculas pueden cruzar esta barrera, pero solo unas cuantas macromoléculas son capaces de hacerlo. Los antibióticos maternos se transportan a través de la placenta según una **endocitosis mediada por receptores,** y los iones y la glucosa emplean el transporte activo (iones) y la difusión facilitada (glucosa). Los sincitiotrofoblastos no solo intervienen en la constitución de la barrera placentaria, sino que también segregan **hCG** (para conservar el cuerpo amarillo), **estrógenos, progesterona, tirotropina coriónica** y **somatomamotropina coriónica.** Las **células deciduales** del estroma decidual sintetizan **prostaglandinas** y **prolactina.**

Tabla 20.2 COMPONENTES DE LA BARRERA PLACENTARIA

Endotelio de los capilares fetales
Lámina basal de los capilares fetales
Lámina basal de los citotrofoblastos
Citotrofoblastos
Sincitiotrofoblastos

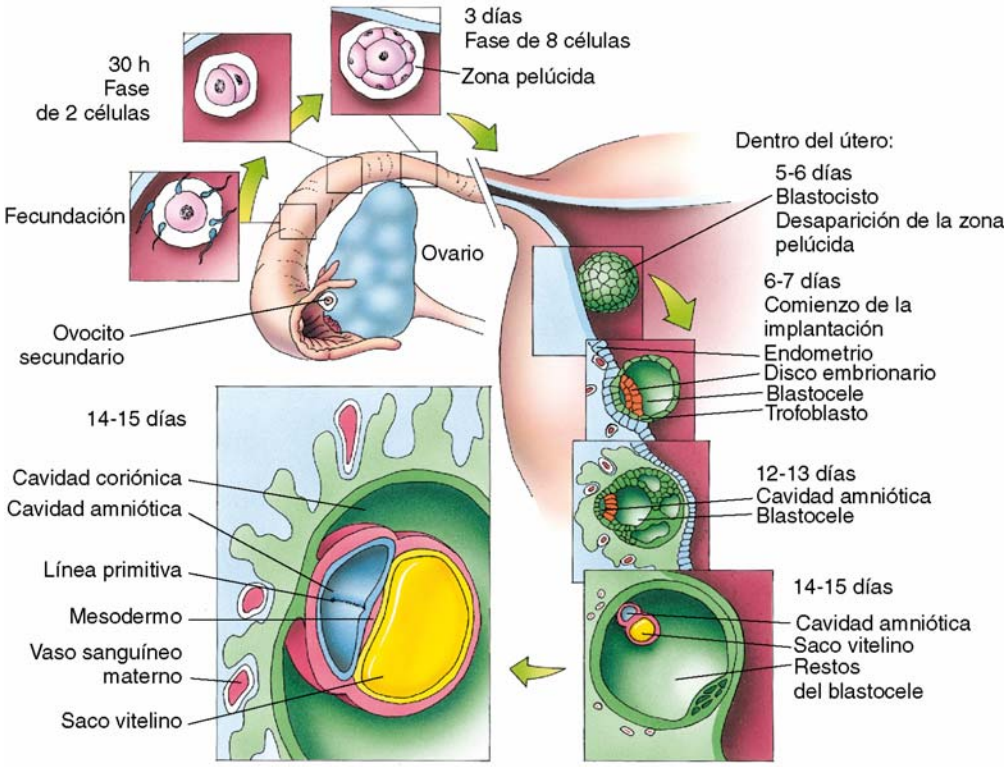


Figura 20.9 Proceso de implantación y formación de los citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 481.*)

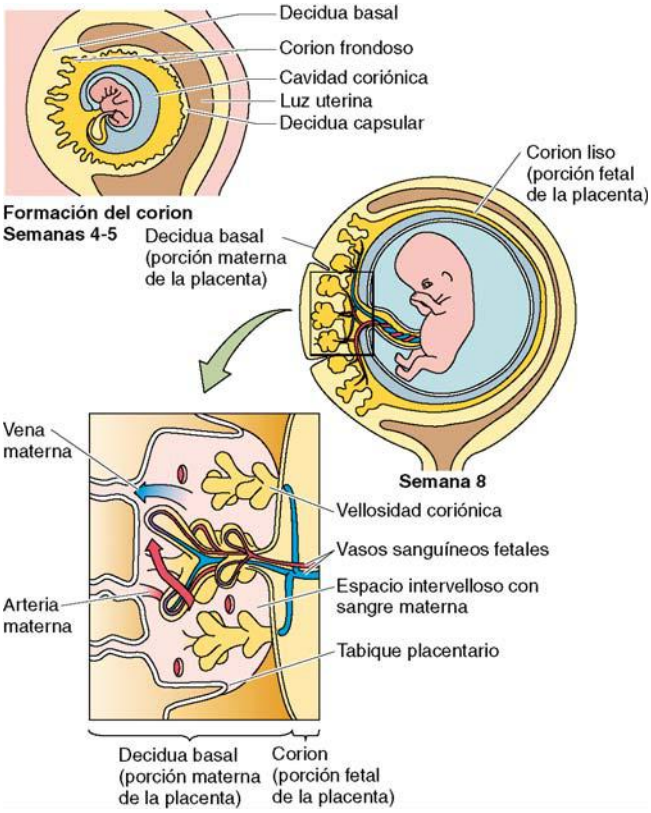


Figura 20.10 Proceso de formación del corion y la decidua. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 483.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Vagina y genitales externos

La **vagina** (fig. 20.11), una cubierta fibromuscular de 8 a 9 cm de longitud, dotada de tres capas y situada entre el vestíbulo y el útero, está compuesta de:

- **Mucosa,** revestida por un **epitelio pavimentoso estratificado no queratinizado** cuyas células poseen receptores para los estrógenos, que al ocuparse, hacen que estas células formen y almacenen glucógeno. El glucógeno descargado en la luz vaginal lo metaboliza la flora bacteriana endógena para producir ácido láctico, y al bajar el pH vaginal, protege a la vagina de las bacterias patógenas.
- **Lámina propia,** un tejido conjuntivo fibroelástico muy vascular con una dotación abundante de linfocitos y neutrófilos. Durante la excitación sexual, los capilares liberan plasma que difunde hacia la luz y se combina con las secreciones cervicales como ayuda para lubricar la pared vaginal.
- Los miocitos lisos de la **muscular,** que adoptan una disposición longitudinal entremezclados con algunas fibras de orientación circular. El orificio externo de la vagina tiene fibras musculares lisas que se despliegan en sentido circular para configurar un **esfínter.**
- **Adventicia,** un tejido conjuntivo fibroelástico denso que presenta un plexo venoso muy desarrollado y una profusión de fibras nerviosas simpáticas procedentes de los nervios esplácnicos pélvicos.
- El **himen,** una cubierta de tejido conjuntivo delgado, tapizada por un epitelio por ambas caras, que limita el orificio vaginal en las vírgenes.

GENITALES EXTERNOS

Los genitales externos (vulva) constan de:

- Los **labios mayores,** el equivalente al escroto masculino, un par de pliegues cutáneos rellenos de grasa, ampliamente surtidos de glándulas sudoríparas y sebáceas. Su cara interna carece de pelo, mientras que la externa está cubierta por el vello púbico (v. fig. 20.11).
- Los **labios menores,** tendidos entre los labios mayores, un par de pliegues de piel sin pelo más pequeños, cuyo núcleo de tejido conjuntivo está muy inervado y abundantemente vascularizado (v. fig. 20.11).
- El espacio que queda entre los dos labios menores, llamado **vestíbulo.** Está humedecido por las glándulas vestibulares menores situadas en sus paredes y por las glándulas de Bartholin. La vagina y la uretra desembocan en el vestíbulo (v. fig. 20.11).
- Los dos labios menores se reúnen por su parte superior para formar el prepucio sobre el reducido **glande del clítoris,** la cara externa del pequeño **clítoris,** que es el equivalente al pene (v. fig. 20.11). Los dos **cuerpos eréctiles** que componen el clítoris reciben un gran aporte neurovascular y son muy sensibles a la estimulación sexual.

Mama

Las **mamas** masculinas y femeninas son idénticas hasta la pubertad, cuando la **progesterona** y los **estrógenos** ováricos inducen un mayor desarrollo en la mujer por la aparición de los **lobulillos** y los **conductillos terminales** (fig. 20.12). Las mamas femeninas crecen de tamaño al acumular tejido adiposo y tejido conjuntivo hasta alrededor de los 20 años de edad. Durante la gestación, la placenta produce estrógenos y progesterona más prolactina por la adenohipófisis y glucocorticoides y somatotropina, que provocan un nuevo aumento para preparar las glándulas mamarias para la elaboración de leche con la que alimentar al recién nacido. Tras el parto, los estrógenos y la progesterona proceden de los ovarios. La glándula mamaria, una **glándula tubuloalveolar compuesta,** está constituida por 15 a 20 lóbulos, en los que la porción dilatada del **conducto galactóforo** de cada lóbulo, denominado **seno galactóforo,** se estrecha al atravesar y desembocar en la superficie del pezón. El conducto y el seno galactóforos están revestidos por un epitelio cúbico estratificado, y los conductos más pequeños lo están por un epitelio cúbico simple. Todos los conductos se encuentran rodeados por varias **células mioepiteliales** que están instaladas entre la lámina basal y las células de los conductos. Las glándulas mamarias de las mujeres pospuberales permanecen en el **estado de reposo (inactivo),** a no ser que la mujer esté embarazada, cuando se dice que están en el **estado lactante (activo).** Las glándulas en reposo poseen un pequeño puñado de células, llamado **yemas alveolares,** al final de los conductos galactóforos y sus ramas más pequeñas. Bajo la influencia de la progesterona, las yemas alveolares se extienden, y durante la gestación la estimulación suplementaria facilitada por los **lactógenos** y **estrógenos** placentarios ocasiona la formación de alvéolos que generan **calostro** (una secreción espesa cargada de proteínas e inmunoglobulinas), y transcurridos unos días desde el parto, la prolactina y los estrógenos maternos desencadenan la fabricación de **leche.** Este proceso es constante, y su extracción por el lactante, el reflejo de emisión de la leche, está causado por la **oxitocina** de la neurohipófisis.

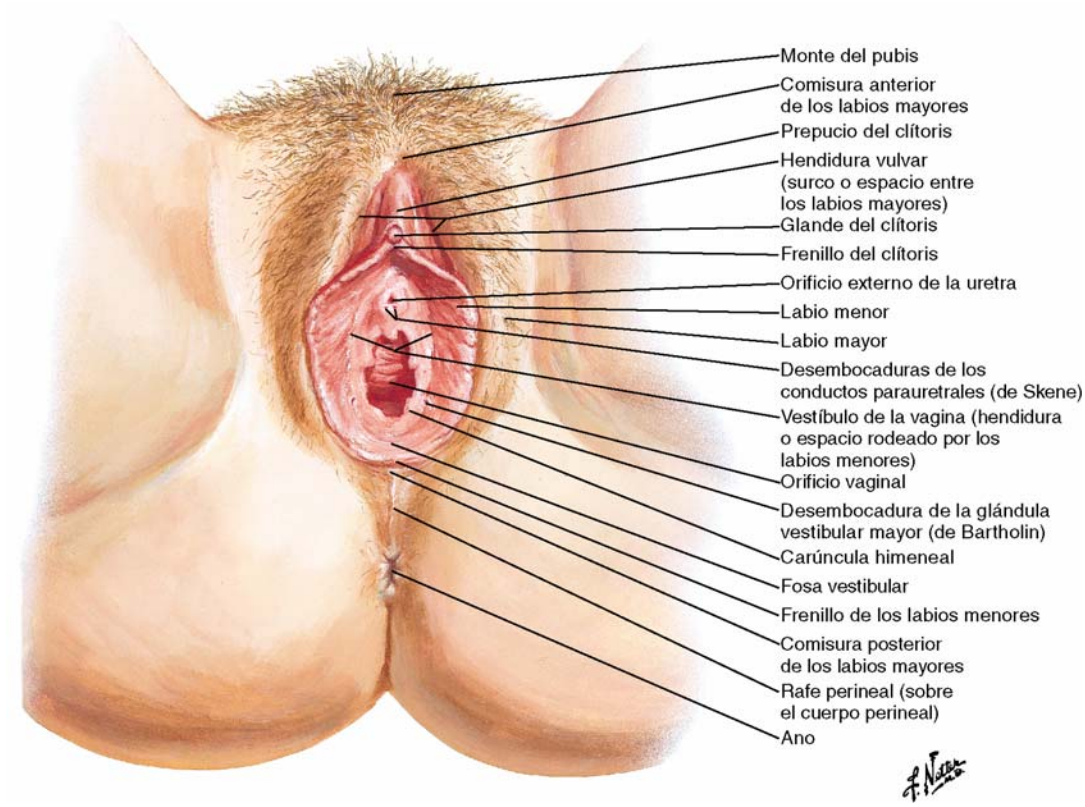

Monte del pubis
Comisura anterior de los labios mayores
Prepucio del clítoris
Hendidura vulvar (surco o espacio entre los labios mayores)
Glande del clítoris
Frenillo del clítoris
Orificio externo de la uretra
Labio menor
Labio mayor
Desembocaduras de los conductos parauretrales (de Skene)
Vestíbulo de la vagina (hendidura o espacio rodeado por los labios menores)
Orificio vaginal
Desembocadura de la glándula vestibular mayor (de Bartholin)
Carúncula himeneal
Fosa vestibular
Frenillo de los labios menores
Comisura posterior de los labios mayores
Rafe perineal (sobre el cuerpo perineal)
Ano

Figura 20.11 Periné y genitales externos femeninos. (Tomado de *Netter FH: Atlas of Human Anatomy, 3rd ed. Teterboro, NJ, ICON Learning System, 2003. © Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.*)

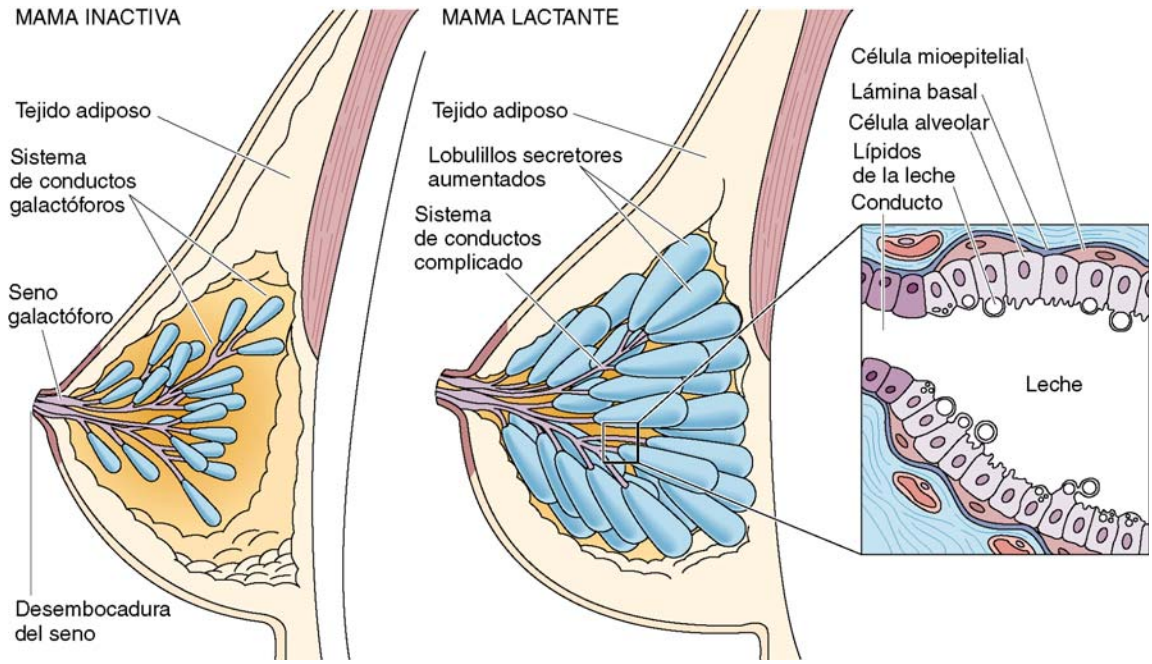


Figura 20.12 Comparación de las diferencias glandulares entre una mama inactiva y otra lactante. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 486.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

21 APARATO GENITAL MASCULINO

El aparato genital masculino comprende los testículos, las vías genitales, el escroto, el pene y las glándulas accesorias: las vesículas seminales, la próstata y las glándulas bulbouretrales (de Cowper). Estas glándulas segregan los componentes no celulares del semen que alimentan a los espermatozoides y ofrecen un medio líquido para la salida del semen. El pene no solo es el órgano de expulsión del semen hacia el aparato genital femenino, sino que también saca la orina fuera del organismo. Los testículos forman los espermatozoides (los gametos masculinos) y sintetizan, almacenan y liberan testosterona, la hormona sexual masculina (fig. 21.1).

TÉRMINOS CLAVE

- **Túbulos seminíferos**
- **Células de Sertoli**
- **Espermatogonias**
- **Formación de los espermatozoides**
- **Células intersticiales de Leydig**
- **Conductos genitales masculinos**
- **Glándulas genitales accesorias masculinas**
- **Mecanismo de la erección**

Testículos

Los **testículos** (fig. 21.2) son los órganos sexuales masculinos pares situados en el escroto, que producen espermatozoides y testosterona. Cada testículo de un adulto mide en torno a 4 cm de largo, 2 o 3 cm de ancho y 3 cm de espesor. Durante la embriogenia, estos órganos aparecen en la pared abdominal posterior detrás del peritoneo y descienden a través de la pared del abdomen hacia el escroto, arrastrando las cubiertas de dicha pared con ellos, que se convierten en las túnicas testiculares.

- La **túnica vaginal** es un saco seroso derivado del peritoneo que prácticamente encierra el testículo y le permite un cierto grado de movilidad en el interior del escroto.
- La **túnica albugínea** es la cápsula de tejido conjuntivo colágeno del testículo.
- La **túnica vascular** es la cápsula vascular de los testículos.
- El **mediastino testicular** representa la porción posterior engrosada de la túnica albugínea que alberga la **red testicular.**
- Los **lobulillos testiculares** constan de unos 250 compartimentos piramidales que alojan un tejido conjuntivo vascular que envuelve a los **túbulos seminíferos,** donde se originan los espermatozoides, y a las **glándulas intersticiales (de Leydig),** que elaboran testosterona.

En cada lobulillo hay de uno a cuatro **túbulos seminíferos** muy intrincados y con un extremo ciego, cada uno revestido por un **epitelio seminífero** cuya función consiste en la fabricación de espermatozoides. Una vez generados y desprendidos del epitelio seminífero, los espermatozoides penetran en los **túbulos rectos** que conectan los extremos abiertos de los túbulos seminíferos con una serie de espacios laberínticos dentro del mediastino llamados **red testicular.** Los espermatozoides llegan a 10 o 20 túbulos cortos, los **conductillos eferentes,** y desde ahí pasan al **epidídimo.**

El par de **arterias testiculares,** procedentes de la aorta, siguen a los testículos y al **conducto deferente** hacia el escroto, para suministrar su aporte vascular a cada testículo. Al acercarse a ellos, las arterias testiculares se vuelven muy enrevesadas y quedan rodeadas por el **plexo venoso pampiniforme.** Todas estas vueltas más el plexo de venas constituyen un sistema de intercambio de calor por contracorriente entre estos vasos, que baja la temperatura de la sangre arterial a 35 °C, algo imprescindible para la producción de espermatozoides viables. En conjunto, la arteria testicular, el plexo venoso pampiniforme y el conducto deferente integran el **cordón espermático,** que recorre el conducto inguinal.

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

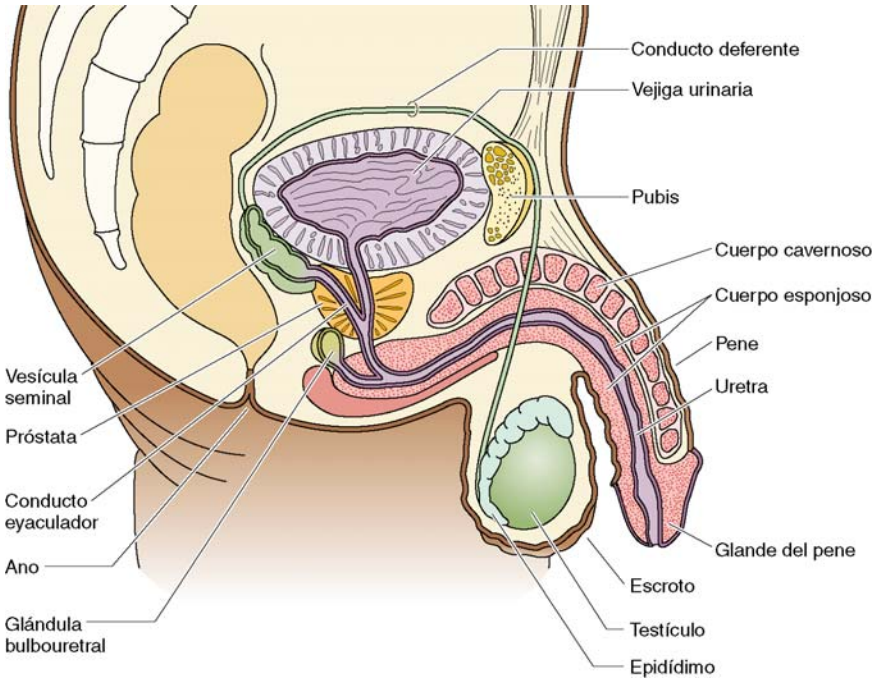


Figura 21.1 Aparato genital masculino. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 490.*)

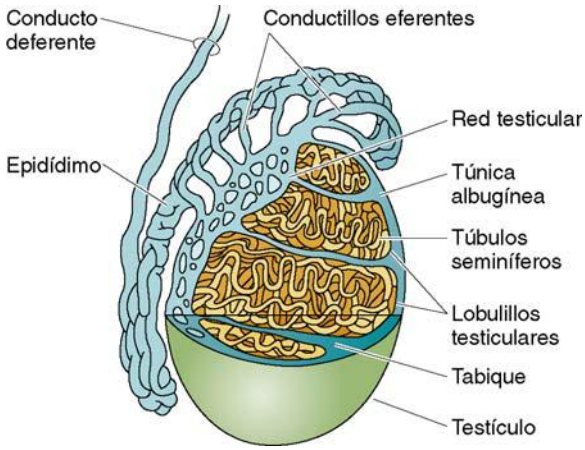


Figura 21.2 Testículo y epidídimo. Los lobulillos y su contenido no están dibujados a escala. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 490.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **hipertermia** es un factor principal que deriva en una esterilidad masculina. Los estudios más recientes llevados a cabo con hombres mientras usaban un portátil con el ordenador situado sobre su regazo durante 1 h como mínimo, observaron que este contacto ocasionaba un ascenso de 2,8 °C en la temperatura intraescrotal. Estos trabajos no son concluyentes, pero resulta recomendable que los niños y los jóvenes eviten el empleo de ordenadores portátiles sobre su regazo durante un período prolongado.

La **criptorquidia** es un defecto congénito en el que no baja hasta el escroto un testículo o los dos. Cuando no falla más que uno, el esperma del testículo descendido suele ser normal y fecundo. Cuando fallan los dos, el paciente es estéril porque la temperatura normal de su organismo inhibe la espermatogenia. Puede recurrirse a técnicas quirúrgicas para corregir este problema, pero a veces el esperma es anormal. La mutación de dos genes, el factor similar a la insulina 3 y *HOXA10,* está relacionada con la criptorquidia bilateral. Existe una gran incidencia de tumores testiculares asociados a la criptorquidia testicular no tratada. La administración de hormonas es capaz de inducir el descenso, pero si fracasa, se recomienda la cirugía.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TÚBULOS SEMINÍFEROS

Cada testículo posee alrededor de 500 túbulos seminíferos que forman espermatozoides (30 a 70 cm de longitud y 150 a 250 µm de diámetro) sumergidos en un tejido conjuntivo vascular laxo. La pared de tejido conjuntivo de cada túbulo seminífero, denominada **túnica propia,** está rodeada por una lámina basal. El grueso **epitelio seminífero (epitelio germinal)** está compuesto por dos tipos epiteliales diferentes: las células de Sertoli (de sostén) y las espermatogonias que se encuentran en proceso de diferenciación para configurar espermatozoides.

Las **células de Sertoli** (fig. 21.3) son células cilíndricas altas que presentan grandes núcleos transparentes y hendidos, abundantes mitocondrias, un retículo endoplásmico liso bien desarrollado, aparato de Golgi, endolisosomas y numerosos elementos citoesqueléticos. Las **zonas de oclusión** establecidas entre las células de Sertoli adyacentes subdividen la luz del túbulo seminífero en:

- Un **compartimento basal,** basal respecto a las uniones estrechas, que se halla expuesto al tejido conjuntivo vascular subyacente.
- Un **compartimento yuxtaluminal,** aislado del tejido conjuntivo vascular, que crea una **barrera hematotesticular** y protege los gametos en progresión frente a su contacto con el sistema inmunitario, que si no crearía una respuesta inmunitaria contra ellos.

Las funciones de las células de Sertoli son las siguientes:

- Sostener, proteger y alimentar las espermatogonias en crecimiento
- Fagocitar los restos celulares (cuerpos residuales) desechados durante el proceso de la espermiogenia
- Facilitar la salida de las espermátidas maduras hacia la luz de los túbulos seminíferos a través de su contracción mediante la actina **(espermiación)**
- Segregar:
  - **Proteína fijadora de andrógenos (ABP)** hacia la luz del túbulo seminífero, lo que eleva la concentración de testosterona en su interior
  - **Inhibina,** que dificulta la liberación de FSH
  - **Líquido cargado de fructosa,** que alimenta los espermatozoides y los transporta a lo largo de las vías genitales
  - **Transferrina testicular** como refuerzo para suministrar hierro a los gametos en maduración
  - **Hormona antimülleriana,** durante el desarrollo embrionario, que impide la formación del aparato genital femenino y permite la aparición del masculino.

Espermatogonias

La mayor parte de las células que componen el epitelio seminífero son **espermatogonias** (fig. 21.4; v. fig. 21.3) que llevan a cabo el mecanismo de generación de los espermatozoides a través de las tres fases siguientes: espermatocitogenia, la creación de los espermatocitos; meiosis, la configuración de espermátidas haploides a partir de espermatocitos primarios diploides; y espermiogenia, la transformación de las espermátidas en espermatozoides maduros.

- La **espermatocitogenia,** la producción de espermatocitos primarios a partir de las espermatogonias, sucede en el compartimento basal del túbulo seminífero. Las espermatogonias diploides asientan sobre la lámina basal, y la presencia de la hormona testosterona les hace poner en marcha su actividad mitótica.
  Los tres tipos diferentes de espermatocitos son los siguientes:
  - Las **espermatogonias oscuras de tipo A,** las menos maduras, son células de reserva cuyos núcleos ovalados tienen mucha heterocromatina, lo que otorga a la célula un aspecto oscuro. Estas células entran en el ciclo mitótico para originar más células oscuras de tipo A.
  - Las **espermatogonias pálidas de tipo A,** cuyos núcleos ovalados poseen mucha eucromatina, que les confiere un aspecto más pálido; la testosterona empuja a estas células a sufrir una rápida división celular para engendrar más espermatogonias de tipo A.
  - Las **espermatogonias de tipo B,** cuyos núcleos redondos les distinguen de sus precursores. Estas células también inician el ciclo mitótico para dar lugar a espermatocitos primarios.

Mientras estas células experimentan sus divisiones celulares, mantienen el contacto entre sí por medio de prolongaciones citoplásmicas, que generan un gran sincitio.

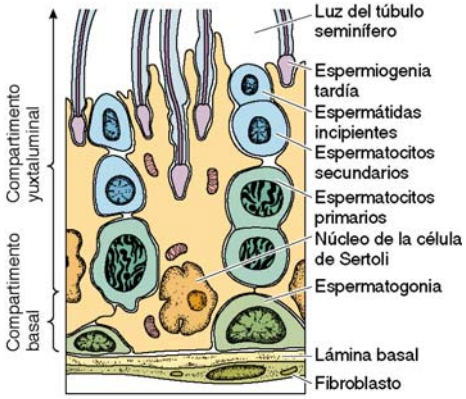


Figura 21.3 Epitelio seminífero. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 492.*)

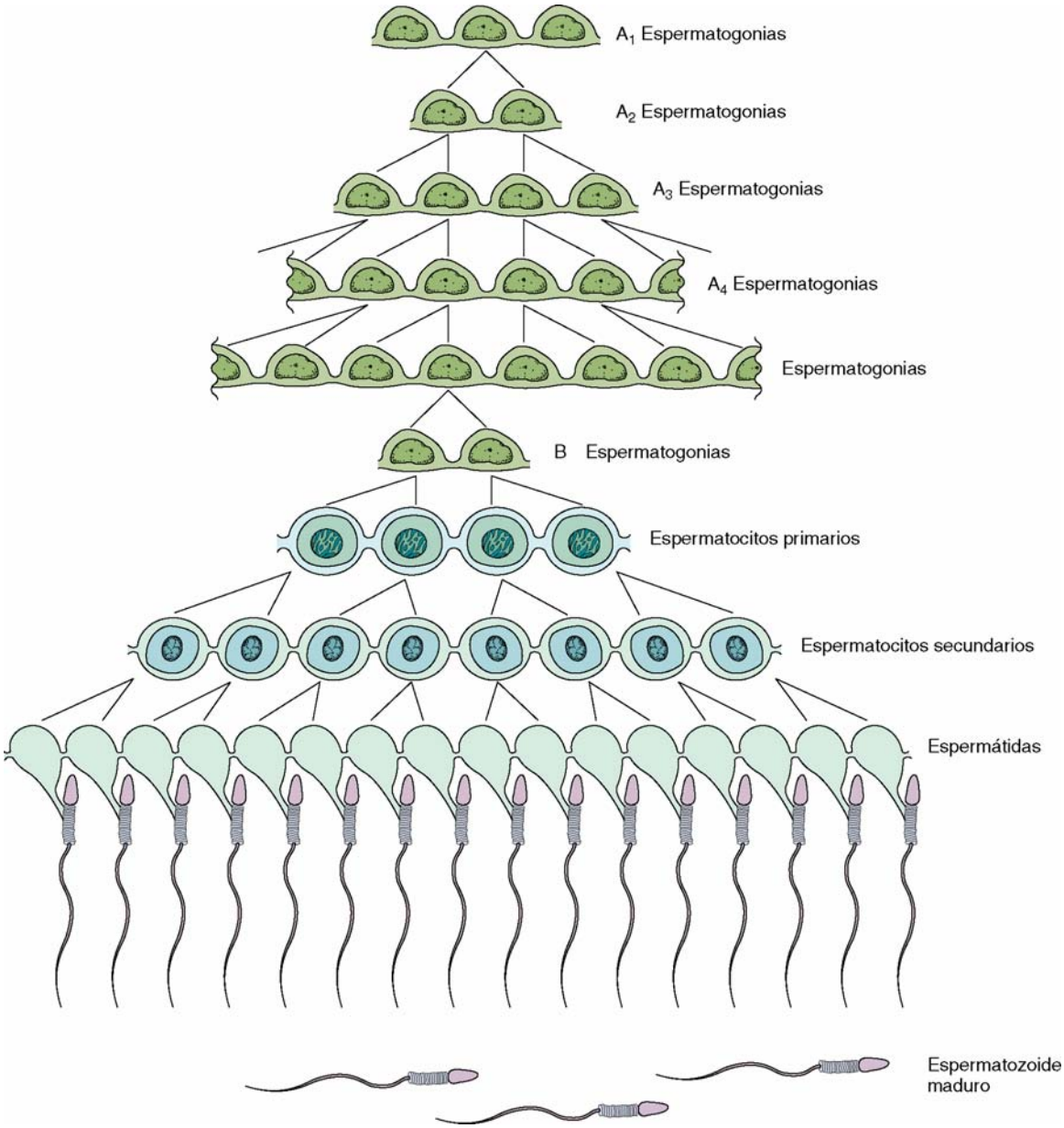


Figura 21.4 Espermatogenia que ofrece los puentes intercelulares que contiene el sincitio durante la diferenciación y la maduración. (Modificado de *Ren X-D, Russell L: Clonal development of interconnected germ cells in the rat and its relationship to the segmental and subsegmental organization of spermatogenesis. Am J Anat 192:127, 1991.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- La **meiosis** es una división reductora que hace surgir células haploides.
  - El gran sincitio de los **espermatocitos primarios** diploides emigra desde el compartimento basal hacia el yuxtaluminal del túbulo seminífero y atraviesa la primera división meiótica.
  - Los **espermatocitos secundarios** están en el compartimento yuxtaluminal, y se someten a la segunda división meiótica, que deriva en las espermátidas.
  - Las **espermátidas,** células haploides, están sostenidas por las células de Sertoli mientras recorren la fase final de la espermatogenia.
- La **espermiogenia** es la fase de la espermatogenia en la que las espermátidas pierden gran parte de su citoplasma y se transforman en espermatozoides. Las cuatro fases de la espermiogenia son la fase de Golgi, la del capuchón, la acrosómica y la de maduración.
  - La **fase de Golgi,** como su nombre indica, conlleva la introducción de las enzimas hidrolíticas en vesículas por el aparato de Golgi, que se fusionan entre sí para formar la **vesícula acrosómica que contiene el gránulo acrosómico;** además, el **axonema** flagelar y la **pieza de conexión** están en proceso de configuración.
  - La vesícula acrosómica no solo crece durante la **fase de capuchón,** sino que también se fija a la membrana nuclear y la envuelve en parte, pasando a llamarse **acrosoma.**
  - El núcleo de la espermátida se aplana y se reduce de tamaño, la célula en su integridad se alarga y las mitocondrias se reúnen en un punto durante la **fase acrosómica.** Además, aparece un **manguito,** una acumulación cilíndrica transitoria de microtúbulos, lo que provoca que la espermátida aumente más de longitud a medida que se convierte en un espermatozoide. Cuando el manguito se disocia, se crea el **anillo,** que señala la unión entre las **piezas principal** y **media** del espermatozoide en desarrollo. Las mitocondrias se congregan en la pieza media, y nacen las **fibras densas externas** y la **vaina fibrosa.**
  - La fase final de la espermiogenia es la **fase de maduración,** cuando las espermátidas descargan su exceso de citoplasma, lo que libera espermatozoides independientes del sincitio. Los espermatozoides son inmóviles hasta que sufren la capacitación en el aparato genital femenino. Las células de Sertoli fagocitan los restos celulares; este fenómeno se denomina **espermiación.**

Espermatozoides

Los **espermatozoides** son células haploides que miden unos 65 µm de largo y constan de una cabeza y una larga cola. La **cabeza** del espermatozoide (fig. 21.5) no llega a 5 µm de longitud y alberga el núcleo haploide y el acrosoma lleno de enzimas que comunica con las membranas nuclear y plasmática. Según se describió en el capítulo 20, cuando el espermatozoide entra en contacto con la molécula ZP_3 en la zona pelúcida que rodea al óvulo, experimenta la reacción acrosómica, con lo que suelta las enzimas neuraminidasa, hialuronidasa, arilo sulfatasa, acrosina (una enzima similar a la tripsina) y fosfatasa ácida, alojadas en el acrosoma. Estas enzimas degradan la zona pelúcida en el trayecto del espermatozoide, lo que le facilita alcanzar el óvulo y fecundarlo.

Cola del espermatozoide

Cuatro regiones distintas constituyen la cola del espermatozoide (v. fig. 21.5):

- El **cuello,** interpuesto entre la cabeza y la cola, está integrado por la **pieza de conexión** cuyas nueve columnas, alrededor de los centríolos, persisten como las nueve **fibras densas externas.**
- La **pieza media** conecta el cuello con la pieza principal y acaba en el **anillo.** Está compuesta por la **vaina mitocondrial** que envuelve a las **fibras densas externas** y el **axonema** central.
- La **pieza principal** empieza en el anillo y acaba en la pieza terminal. Está formada por el axonema encerrado por las siete fibras densas externas que se encuentran cercadas por una **vaina fibrosa.** Cerca de su terminación distal, la pieza principal de 45 µm de largo reduce su diámetro porque desaparecen las fibras densas externas y la vaina fibrosa.
- La **pieza terminal** representa el extremo caudal del espermatozoide. Corresponde al axonema central, con sus nueve dobletes y dos singletes acostumbrados, pero en su final queda desorganizado en un conglomerado de microtúbulos sueltos.

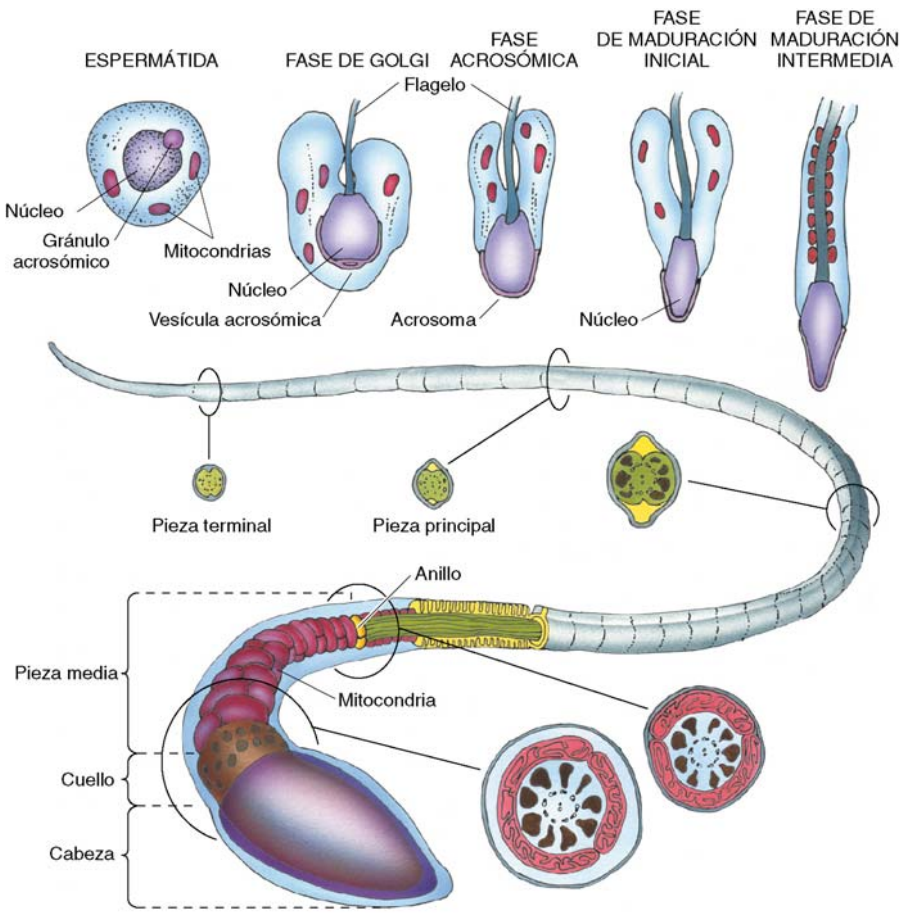


Figura 21.5 Espermatogenia y un espermatozoide maduro. (Tomado de *Kessel RG: Tissue and Organs: A Text Atlas of Scanning Electron Microscopy. San Francisco, Freeman, 1979.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **parotiditis,** una virosis sistémica, produce una incidencia del 20 al 30% de orquitis aguda (inflamación de los testículos) en los hombres pospuberales. Por regla general, la espermatogenia no se ve afectada por esta enfermedad.

El **síndrome de Klinefelter** deriva de una alteración denominada no disyunción que sucede durante la meiosis, en la que los homólogos XX no se separan, lo que genera una persona con un genoma XXY (un cromosoma X supernumerario). Estos individuos tienen retraso mental, son estériles, altos y delgados, y exhiben unas características masculinas atenuadas, entre ellas unos testículos pequeños.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Ciclo del epitelio seminífero

Las células germinativas derivadas de una espermatogonia pálida de tipo A se mantienen muy juntas como un sincitio cuyos miembros se comunicaran entre sí y sincronizaran su desarrollo en las **seis etapas de la espermatogenia** (fig. 21.6) al evolucionar hacia los espermatozoides. Cada etapa dura 16 días y recibe el nombre de **ciclo del epitelio seminífero.** La finalización de la espermatogenia exige recorrer cuatro ciclos (64 días).

CÉLULAS INTERSTICIALES DE LEYDIG

El tejido conjuntivo laxo muy vascularizado que rodea a los túbulos seminíferos también alberga pequeños grupos de grandes células endocrinas poliédricas, las **células intersticiales de Leydig** (fig. 21.7), que elaboran **testosterona,** la hormona sexual masculina. Las células de Leydig son típicas células productoras de esteroides, que contienen un abundante retículo endoplásmico liso, numerosas mitocondrias con crestas tubulares, y **cristales de Reinke,** cuya función se desconoce. Se cree que la testosterona se libera según se sintetiza; estas células no muestran vesículas secretoras.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Los tratamientos contra el cáncer con **quimioterapia** en varones jóvenes pueden provocarles una aspermatogenia por el riesgo de afectar a las espermatogonias que sufren mitosis y a los espermatocitos que sufren meiosis. Las células madre latentes cuya participación no está prevista en la síntesis de ADN y en el ciclo celular serán capaces de repoblar el epitelio seminífero cuando se interrumpa la quimioterapia antineoplásica.

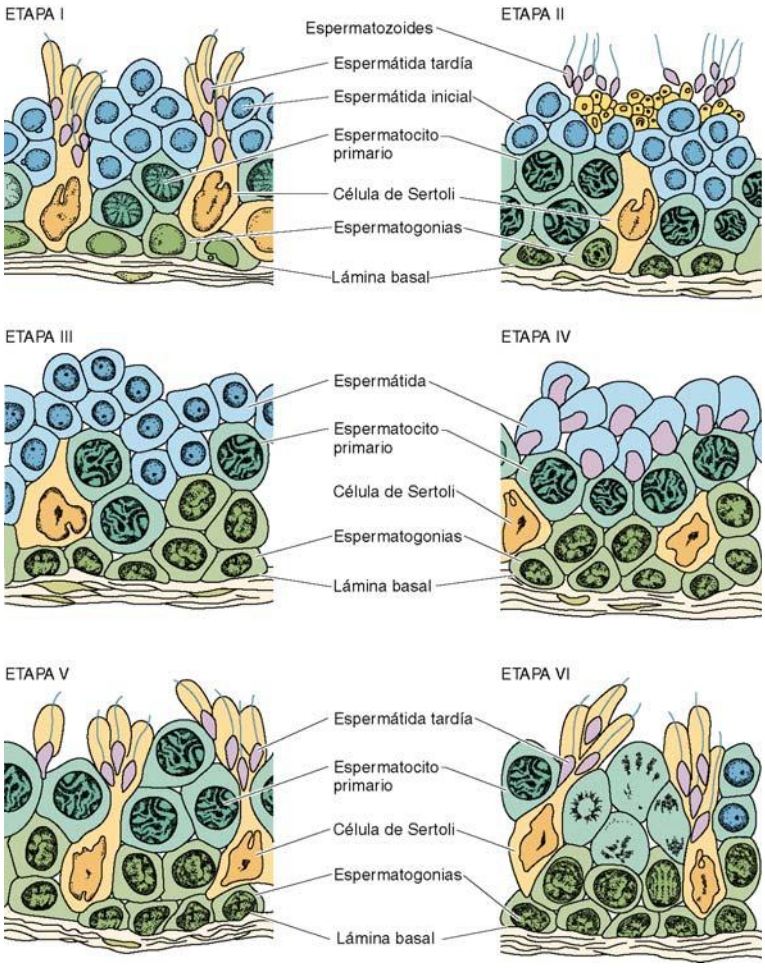


Figura 21.6 Las seis etapas de la espermatogenia en el túbulo seminífero humano.(Reproducido a partir de *Clermont Y: The cycle of the seminiferous epithelium in man. Am J Anat 112:35-52, 1963.*)

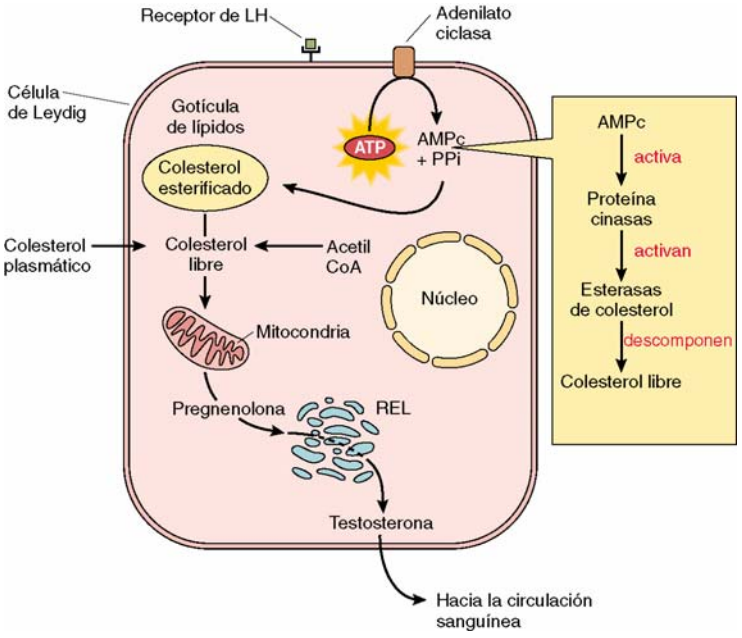


Figura 21.7 Síntesis de testosterona en las células intersticiales de Leydig. AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; ATP, trifosfato de adenosina; CoA, coenzima A; LH, hormona luteinizante; PPi, pirofosfato; REL, retículo endoplásmico liso. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 500.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

HISTOFISIOLOGÍA DE LOS TESTÍCULOS

Cada testículo genera alrededor de 100 millones de espermatozoides diarios, que se alimentan y transportan hasta las vías genitales en el medio cargado de fructosa originado por las células de Sertoli (fig. 21.8). El proceso requiere la acción de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona foliculoestimulante (FSH). El mecanismo de control hormonal sobre la espermatogenia se representa en la figura 21.9.

- La **LH** procedente de la adenohipófisis activa las células intersticiales de Leydig para formar el andrógeno masculino testosterona. El mecanismo de la síntesis de **testosterona** y su salida se explica en las figuras 21.8 y 21.9.
- La **FSH,** también derivada de la adenohipófisis, estimula la fabricación y expulsión de **proteína fijadora de andrógenos (ABP),** que se une a la testosterona y le impide abandonar el túbulo seminífero. La elevada concentración de testosterona en la región de la espermatogenia estimula el fenómeno de la obtención de espermatozoides.
- Las hormonas **testosterona** e **inhibina,** segregadas por las células de Sertoli, activan un circuito de retroalimentación que inhibe la preparación de LH. La testosterona también es:
  - Necesaria para el correcto funcionamiento de las vesículas seminales, la próstata y las glándulas bulbouretrales.
  - Responsable de las características sexuales masculinas y su aspecto.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El **cáncer testicular** es mucho más habitual entre los hombres blancos que en los de origen africano o asiático. Aunque sea una enfermedad rara, es la forma más frecuente de cáncer en los hombres de 20 a 34 años. Los cánceres testiculares nacen de las células germinativas del epitelio seminífero el 95% de las veces y de las células intersticiales de Leydig más o menos en el 5% de los casos. No se conoce su causa, pero las siguientes situaciones parecen predisponer a que una persona sufra este proceso: criptorquidia, síndrome de Klinefelter y antecedentes familiares de cáncer testicular. Sus síntomas consisten en un cambio de tamaño en un testículo o en ambos, acompañado de dolor o no; sensación de peso en el escroto; y una presión o un dolor sordo en la parte inferior de la espalda, en el estómago o en la ingle. Su diagnóstico se efectúa mediante análisis de sangre y pruebas de imagen. El tratamiento comprende la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. El cáncer de testículo puede curarse si se trata pronto.

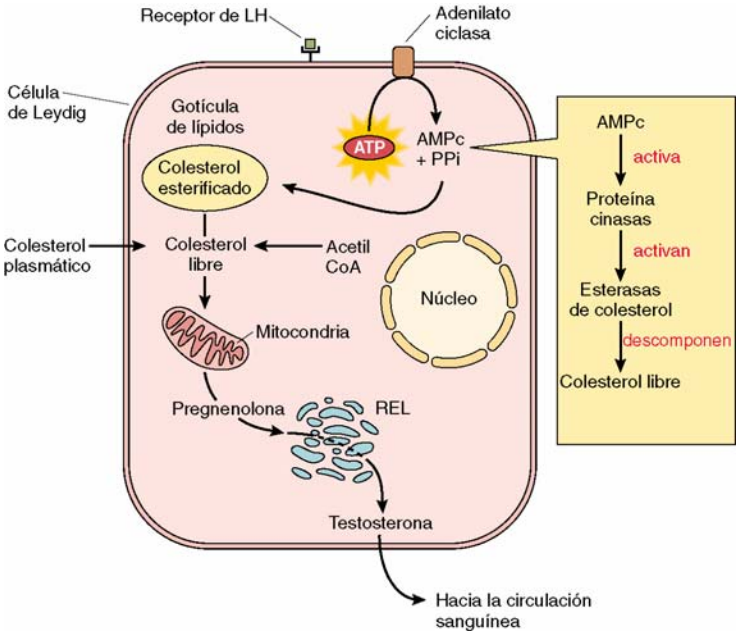


Figura 21.8 Síntesis de testosterona en las células intersticiales de Leydig. AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; ATP, trifosfato de adenosina; CoA, coenzima A; LH, hormona luteinizante; PPi, pirofosfato; REL, retículo endoplásmico liso. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 500.*)

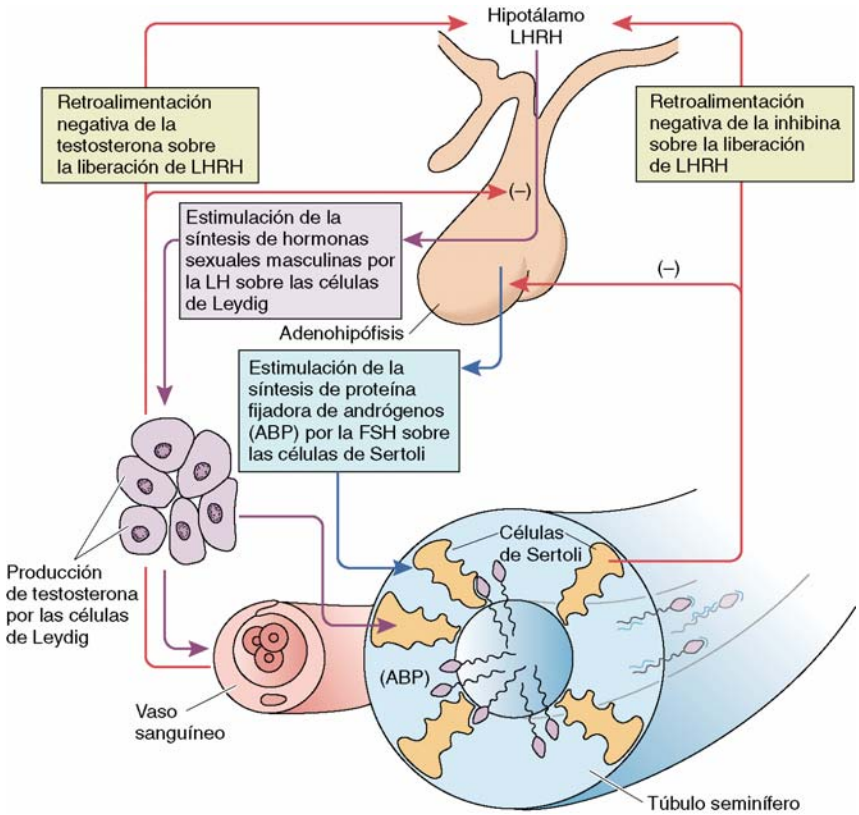

Hipotálamo LHRH
Retroalimentación negativa de la testosterona sobre la liberación de LHRH
Retroalimentación negativa de la inhibina sobre la liberación de LHRH
(–)
Estimulación de la síntesis de hormonas sexuales masculinas por la LH sobre las células de Leydig
(–)
Adenohipófisis
Estimulación de la síntesis de proteína fijadora de andrógenos (ABP) por la FSH sobre las células de Sertoli
Células de Sertoli
Producción de testosterona por las células de Leydig
(ABP)
Vaso sanguíneo
Túbulo seminífero

Figura 21.9 Control hormonal de la espermatogenia. LHRH, hormona liberadora de la hormona luteinizante. (Adaptado de *Fawcett DW: Gloom and Fawcett's A Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia, Saunders, 1975.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Vías genitales

El sistema de las vías genitales masculinas comienza en el testículo, con los conductos intratesticulares, y sigue con los conductos extratesticulares, que acaban en la uretra prostática. Los **conductos intratesticulares** son los túbulos rectos y la red testicular (fig. 21.10 y tabla 21.1).

- Los **túbulos rectos** son unos túbulos cortos y rectilíneos que llevan los espermatozoides desde los túbulos seminíferos hasta la red testicular. Su mitad proximal está tapizada por las células de Sertoli, y la distal lo está por un epitelio cúbico simple cuyas células poseen microvellosidades bajas y normalmente un solo cilio.
- La **red testicular** ocupa el mediastino testicular y consiste en un sistema laberíntico de espacios revestidos por un epitelio cúbico simple. Las células de este epitelio son semejantes a las que recubren la mitad distal de los túbulos rectos.

Los **conductos extratesticulares** son el epidídimo, el conducto deferente y el conducto eyaculador (v. fig. 21.10 y tabla 21.1).

- El **epidídimo** está compuesto por dos partes, los conductillos eferentes y el conducto del epidídimo.
  - Los 10 a 20 **conductillos eferentes** son unos túbulos cortos que transportan los espermatozoides desde la red testicular hasta el conducto del epidídimo. Estos conductos están revestidos por un epitelio simple cuyas células adoptan un aspecto festoneado debido a los focos alternos de células cúbicas simples y cilíndricas simples, y reabsorben parte del líquido en el que se encuentran suspendidos los espermatozoides. En la profundidad del epitelio hay una membrana basal que lo separa del tejido conjuntivo, que a su vez está envuelto por una capa delgada de miocitos lisos con una disposición circular.
  - El **conducto del epidídimo (epidídimo)** es un tubo que mide unos 4 a 6 m de largo y está tapizado por un epitelio **estereociliado** (con microvellosidades largas e inmóviles) **seudoestratificado.** Su pared aloja unas capas circulares de **músculo liso** cuyas contracciones peristálticas facilitan la descarga de los espermatozoides en el conducto eferente. Su epitelio está constituido por dos tipos celulares, las **células basales** regenerativas y las **células principales** estereociliadas que reabsorben líquido desde la luz, y segrega **glicerofosfocolina,** que vuelve estériles a los espermatozoides hasta que tenga lugar la capacitación en el aparato genital femenino.
- El **conducto deferente** tiene una luz pequeña y de forma irregular y una pared muscular gruesa; conduce los espermatozoides desde el conducto del epidídimo hasta el conducto eyaculador. Su revestimiento epitelial es seudoestratificado y parece el del conducto del epidídimo con células principales más bajas. La túnica de músculo liso posee una capa longitudinal interna, otra circular intermedia y otra longitudinal externa. La porción terminal del conducto deferente, la **ampolla,** está dilatada y recibe el conducto de la vesícula seminal para originar el conducto eyaculador.
- El corto **conducto eyaculador,** tapizado por un epitelio cilíndrico simple, carece de células musculares en su pared. Perfora el parénquima de la próstata y da salida al contenido de su luz en el **colículo seminal** de la **uretra prostática.**

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Más de 600.000 estadounidenses eligen la **vasectomía** al año como medio anticonceptivo. Esta breve intervención quirúrgica presenta una eficacia prácticamente del 100% y se pretende que sea permanente. No resulta un método complicado y en general se lleva a cabo en un consultorio médico. La más empleada es la técnica sin bisturí, en la que se punciona el escroto, y se tira de un asa del cordón espermático, se le corta y se cauteriza, para devolverlo a continuación al escroto. El semen se recoge y se examina al microscopio pasadas unas 6 semanas de la cirugía y tal vez más tarde, para garantizar que no quedan espermatozoides. Pueden sufrirse unas cuantas complicaciones, pero la mayoría son transitorias.

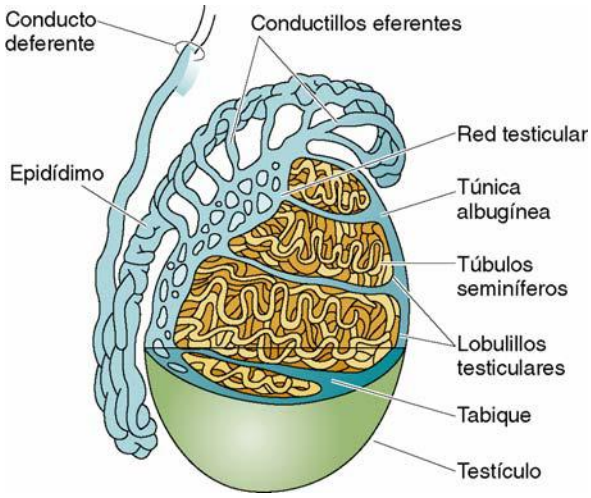


Figura 21.10 Testículo y epidídimo. Los lobulillos y su contenido no están dibujados a escala. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 490.*)

Tabla 21.1 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS Y FUNCIONES DE LAS VÍAS GENITALES MASCULINAS

Conducto	Revestimiento epitelial	Tejidos de sostén	Función
Túbulos rectos	Células de Sertoli en su mitad proximal; epitelio cúbico simple en su mitad distal	Tejido conjuntivo laxo	Transporte de los espermatozoides desde los túbulos seminíferos hasta la red testicular
Red testicular	Epitelio cúbico simple	Tejido conjuntivo vascular	Transporte de los espermatozoides desde los túbulos rectos hasta los conductillos eferentes
Conductillos eferentes	Focos de células cúbicas no ciliadas alternos con células cilíndricas ciliadas	Tejido conjuntivo laxo fino rodeado por una capa delgada de miocitos lisos con una disposición circular	Transporte de los espermatozoides desde la red testicular hasta el epidídimo
Epidídimo	Epitelio seudoestratificado compuesto por células basales bajas y células principales altas (con estereocilios)	Tejido conjuntivo laxo fino rodeado por una capa de miocitos lisos con una disposición circular	Transporte de los espermatozoides desde los conductillos eferentes hasta el conducto deferente
Conducto deferente	Epitelio cilíndrico seudoestratificado estereociliado	Tejido conjuntivo fibroelástico laxo; túnica gruesa de músculo liso en tres capas; longitudinal *interna* y *externa*, circular *intermedia*	Transporte de los espermatozoides desde la cola del epidídimo hasta el conducto eyaculador
Conducto eyaculador	Epitelio cilíndrico simple	Tejido conjuntivo subepitelial plegado, que da a la luz un aspecto irregular; sin músculo liso	Transporte de los espermatozoides desde el semen hasta la uretra prostática en el colículo seminal

Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p. 502.*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Glándulas genitales accesorias

Las **glándulas genitales accesorias** masculinas son el par de vesículas seminales y de glándulas bulbouretrales más la próstata.

- Las **vesículas seminales** derecha e izquierda, dos conductos largos y enrollados situados detrás de la vejiga, unen sus respectivos conductos excretores con el deferente para generar el conducto eyaculador. Su epitelio cilíndrico seudoestratificado está compuesto de **células basales** regenerativas y **células cilíndricas,** cuyo peso depende de la concentración local de testosterona. Cada célula cilíndrica presenta unas microvellosidades cortas y un único flagelo. El tejido conjuntivo fibroelástico que subyace al epitelio está envuelto por una capa circular interna y otra longitudinal externa de la túnica muscular lisa. Estas glándulas fabrican un líquido amarillo cargado de fructosa que también contiene aminoácidos, proteínas, citrato y prostaglandinas. La secreción de las vesículas seminales representa el 70% del volumen del semen y aporta nutrientes a los espermatozoides.
- Las dos pequeñas **glándulas bulbouretrales (glándulas de Cowper),** revestidas por epitelios cúbicos simples o cilíndricos simples, se hallan cerca de la uretra membranosa y vuelcan su secreción resbaladiza y viscosa con abundante galactosa y ácido siálico hacia su luz, lo que la lubrica. La cápsula de tejido conjuntivo fibroelástico de la glándula lleva fibras musculares lisas y estriadas.
- La **próstata** (fig. 21.11), glándula impar, normalmente del tamaño de una castaña, rodea por completo a los conductos eyaculadores y a la porción prostática de la uretra. Su cápsula fibroelástica, intercalada con los miocitos lisos, invade el parénquima de la glándula para formar el estroma, que también está dotado de miocitos lisos. Este parénquima está constituido por 50 glándulas tubuloalveolares compuestas, organizadas en tres capas concéntricas:
  - La más interna o **mucosa** (justo alrededor de la uretra), con las glándulas más cortas
  - Las glándulas **principales,** que son las más externas y ocupan la mayor parte de la próstata
  - Las glándulas **submucosas,** cuyo tamaño y localización son intermedios, y quedan en la región entre las glándulas mucosas y las principales.

El parénquima de las tres glándulas consta de un epitelio simple a seudoestratificado cuyas células están perfectamente dotadas de retículo endoplásmico rugoso, aparato de Golgi, lisosomas y vesículas secretoras. Estas células elaboran una secreción acuosa cuya liberación es promovida por la dihidrotestosterona, y que está integrada por fosfatasa ácida, citrato, lípidos, enzimas proteolíticos y fibrinolisina. A menudo, sobre todo en los ancianos, su luz contiene glucoproteínas calcificadas, **concreciones prostáticas (cuerpos amiláceos).**

La emisión de las secreciones procedentes de las glándulas genitales accesorias tiene lugar tras la erección. Las glándulas bulbouretrales son las primeras en soltar su lubricante resbaladizo poco después de la erección, mientras que la salida de los espermatozoides desde la ampolla del conducto deferente y de las secreciones de las vesículas seminales y la próstata sucede directamente antes de la eyaculación. El semen eyaculado supone un volumen aproximado de 3 ml y de 200 a 300 millones de espermatozoides suspendidos en las secreciones de las glándulas accesorias.

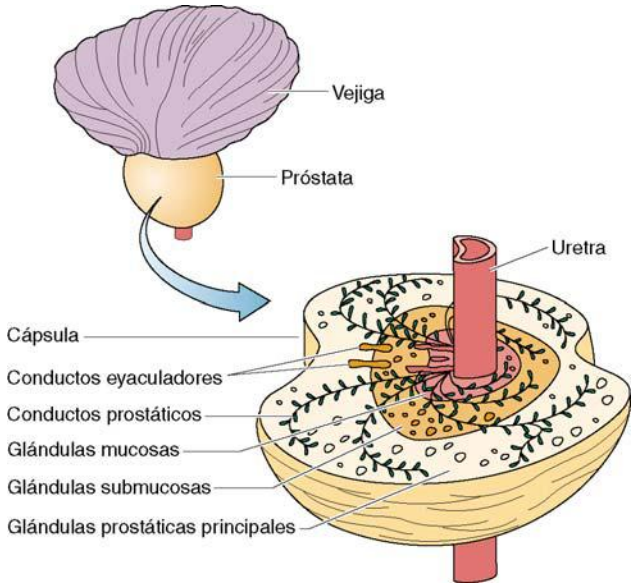


Figura 21.11 Próstata humana. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 505.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Pene

El **pene** cumple una función doble: la expulsión de la orina hacia el exterior y el transporte del semen hacia el aparato genital femenino. Este es el **órgano de la cópula** y está compuesto de tres masas de **cuerpos eréctiles** (fig. 21.12):

- Dos **cuerpos cavernosos** de ubicación dorsal
- Un único **cuerpo esponjoso de la uretra** de situación ventral, cuya terminación distal es la cabeza del pene, llamada **glande del pene,** que ofrece una hendidura vertical, el orificio externo de la **uretra.**

Los tres cuerpos eréctiles poseen su propia **túnica albugínea,** una cápsula de tejido conjuntivo fibroso, y las tres estructuras están recubiertas por una vaina tubular de piel fina que se extiende sobre el glande del pene como una funda retráctil suelta, el **prepucio.** Los tejidos eréctiles del pene están constituidos por unos espacios vasculares laberínticos e irregulares revestidos de endotelio, que se encuentran delimitados por trabéculas de tejido conjuntivo dotadas de miocitos lisos. Los dos **cuerpos cavernosos:**

- Presentan espacios vasculares de dimensiones variables, que son más pequeños en la periferia y más grandes cerca del centro.
- Tienen menos fibras elásticas y más miocitos lisos en sus trabéculas.
- Reciben su riego sanguíneo de la arteria profunda y la arteria dorsal del pene, que perforan las trabéculas y forman lechos capilares y arterias helicoidales. Las arterias helicoidales desempeñan una misión primordial en la erección del pene.

El **cuerpo esponjoso de la uretra**:

- Posee espacios vasculares de tamaño comparable en zonas centrales y periféricas
- Tiene menos miocitos lisos y más fibras elásticas que los cuerpos cavernosos
- Está rodeado en su extremo proximal por el potente **músculo bulboesponjoso** (músculo estriado).

El drenaje venoso de los tejidos eréctiles correspondientes a los tres cuerpos eréctiles y al glande del pene sigue tres conjuntos de venas que son afluentes de la **vena dorsal profunda.**

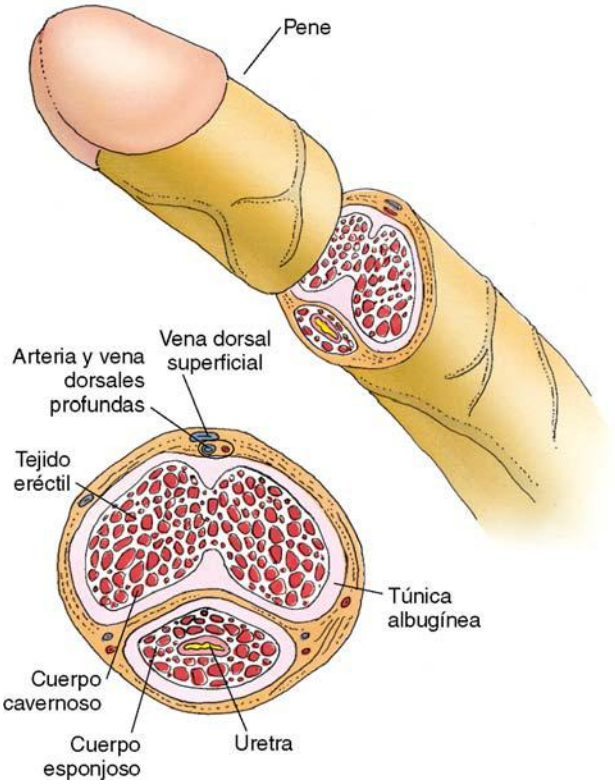


Figura 21.12 Pene en un corte transversal. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 507.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Un único eyaculado normal contiene alrededor de 70 a 100 millones de espermatozoides por mililitro. Un hombre con un número inferior a 20 millones de espermatozoides/ml se considera **estéril.**

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MECANISMOS DE LA ERECCIÓN, EYACULACIÓN Y DETUMESCENCIA

La circulación sanguínea por el pene flácido se redirige hacia **anastomosis arteriovenosas** entre el riego arterial y el drenaje venoso, lo que obstaculiza el paso de sangre hacia los espacios vasculares de los cuerpos eréctiles (fig. 21.13). Cuando el flujo sanguíneo está modificado y en vez de entrar en las anastomosis arteriovenosas va hacia los espacios vasculares de los tejidos eréctiles, el pene se pone en **erección** y la túnica albugínea de los cuerpos eréctiles queda estirada. La erección se alcanza mediante:

- **Estimulación sexual,** de tipo táctil, visual, olfatoria o cognitiva, lo que implica al **sistema nervioso parasimpático**
- La provocación de la liberación de **óxido nítrico** desde el endotelio de las arterias profunda y dorsal del pene
- La **relajación** de los músculos lisos que constituyen la túnica media de estos vasos, lo que aumenta la llegada de sangre hacia ellos.

Simultáneamente, las **anastomosis arteriovenosas** se **contraen** y la sangre penetra en las **arterias helicoidales,** que la envían hacia los tejidos eréctiles. Estos últimos se ponen turgentes, comprimen a las venas e impiden la salida de la sangre, con lo que la erección se mantiene.

Si el **glande del pene** sigue estimulado, las glándulas bulbouretrales descargan su secreción resbaladiza, los productos sintetizados por las vesículas seminales, junto a los espermatozoides que hay en la ampolla del conducto deferente, hacia los conductos eyaculadores. La próstata emite su secreción hacia la uretra prostática, y el semen se **eyacula,** proceso que está sometido al control del **sistema nervioso simpático,** de la siguiente manera:

- Los músculos lisos de las glándulas accesorias y las vías genitales se contraen y conducen el semen hacia la uretra.
- El músculo del esfínter de la vejiga urinaria se contrae para evitar la filtración de orina.
- El músculo bulboesponjoso se contrae de manera rítmica, y expulsa el semen de la uretra.

La **detumescencia** sucede tras la eyaculación porque:

- Los nervios parasimpáticos dejan de ocasionar la liberación de óxido nítrico en las arterias profunda y dorsal del pene.
- El descenso de la circulación sanguínea en estos vasos permite la apertura de las anastomosis arteriovenosas.
- La sangre evacuada desde los espacios vasculares de los tejidos eréctiles hace que el pene regrese a su estado **flácido.**

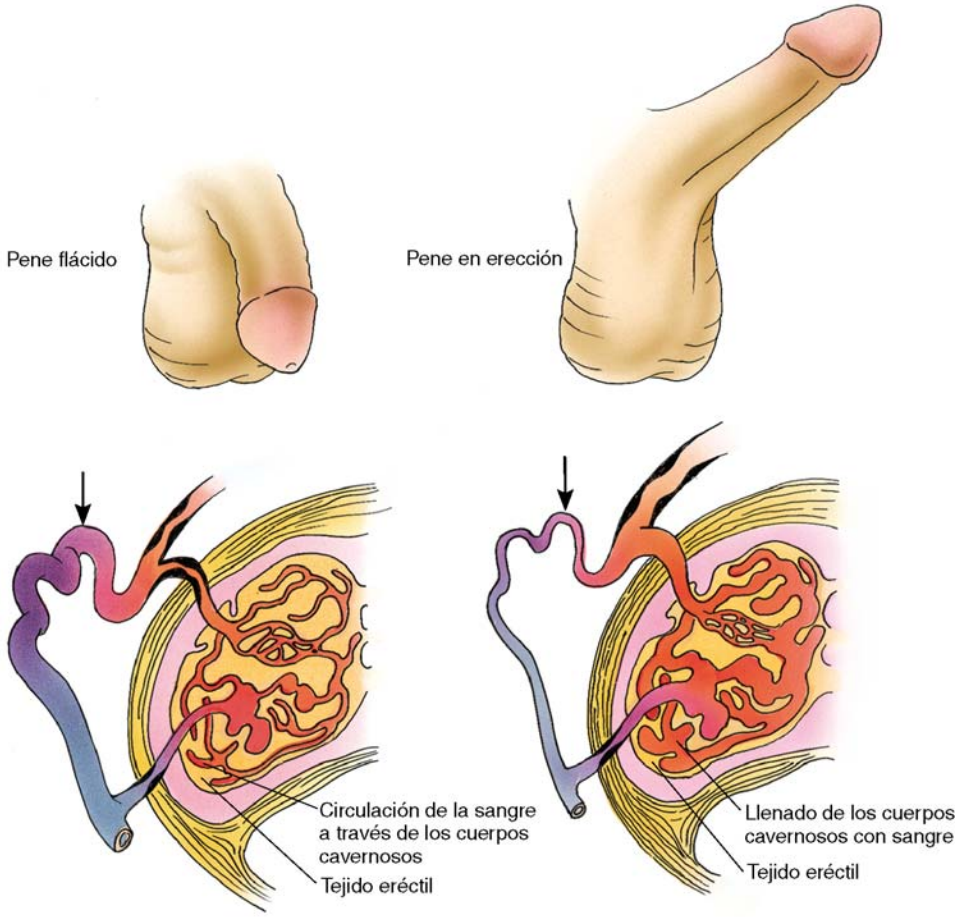

Pene flácido
Pene en erección
Circulación de la sangre a través de los cuerpos cavernosos
Tejido eréctil
Llenado de los cuerpos cavernosos con sangre
Tejido eréctil

Figura 21.13 Circulación de la sangre por el pene flácido y en erección. La anastomosis arteriovenosa *(flechas)* del pene flácido es ancha, y desvía la sangre hacia el drenaje venoso. En el pene en erección, las anastomosis arteriovenosas están contraídas y aumenta el paso de sangre hacia los espacios vasculares del tejido eréctil, lo que pone turgente el pene con la sangre. (Adaptado de *Conti G: [The erection of the human penis and its morphologico-vascular basis.] Acta Anat (Basel) 5:217, 1952.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **disfunción eréctil** tiene una participación en el sistema nervioso, con las alteraciones de las vías correspondientes a la corteza cerebral–hipotálamo, médula espinal, sistema nervioso autónomo– y los problemas derivados de las enfermedades vasculares. Otras causas son el ictus, los traumatismos craneales, las lesiones de la médula espinal y los trastornos de ansiedad. Numerosos procesos sistémicos, como la enfermedad de Parkinson, la diabetes y la esclerosis múltiple, también pueden dar lugar a una disfunción eréctil.

El **sildenafilo** se ideó en un principio como un fármaco para tratar la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, los pacientes que antes eran impotentes y recibieron este producto señalaron que estaban experimentando erecciones. A partir de estas observaciones y los posteriores estudios clínicos, el sildenafilo se convirtió en un fármaco de elección para el tratamiento de la impotencia. Han aparecido numerosas sustancias semejantes que también son capaces de restablecer la capacidad de lograr una erección en pacientes que eran impotentes.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

22 ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

Las terminaciones sensitivas son receptores especializados en las terminales de las dendritas que detectan estímulos transmitidos hacia el sistema nervioso central para su procesamiento. Este capítulo estudia estos receptores especializados que son componentes de las vías aferentes somáticas general o especial y visceral. Según el estímulo recibido se identifican tres clases diferentes de receptores:

TÉRMINOS CLAVE

- **Receptores periféricos especializados**
- **Ojos**
- **Retina**
- **Bastones y conos**
- **Oídos**
- **Laberintos óseo y membranoso**
- **Órgano de Corti**
- **Función vestibular**

- Los **exterorreceptores** están situados sobre la superficie del cuerpo y reciben estímulos como la temperatura, la presión, el tacto y el dolor (aferente somático general); la luz que permite la visión y las ondas sonoras que permiten la audición (aferente somático especial); y el gusto y el olfato (aferente visceral especial; descritos en los capítulos 16 y 15).
- Los **propiorreceptores** están distribuidos por los tendones, en las cápsulas articulares y en los husos musculares del músculo estriado, y reciben estímulos acerca de la actitud alerta de la posición corporal en el espacio.
- Los **interorreceptores** están presentes en los órganos del cuerpo y transmiten información sobre ellos, formando parte de la modalidad **aferente visceral general.**

Receptores periféricos especializados

Las especializaciones dendríticas ubicadas en los tendones, la piel, los músculos, las fascias y las cápsulas articulares reaccionan frente a ciertos estímulos específicos y se clasifican como mecanorreceptores, termorreceptores y nocirreceptores; sin embargo, cuando un estímulo concreto alcanza una intensidad específica, puede activar cualquier receptor (fig. 22.1).

Los **mecanorreceptores** se deforman por un estímulo o por el tejido que los rodea y responden al estiramiento, las vibraciones, el tacto y la presión. Pueden estar encapsulados o no. Hay dos tipos de **mecanorreceptores no encapsulados:**

- Las **terminaciones nerviosas peritriquiales** (v. fig. 22.1D) no tienen ni vaina mielínica, ni células de Schwann, y penetran en la epidermis de la cara y la córnea en el ojo, lo que aporta una gran sensibilidad al tacto y a la presión a dichas regiones. Otras terminaciones nerviosas peritriquiales están vinculadas a los folículos pilosos y funcionan ante los movimientos del pelo. Algunos de los estímulos se interpretan como un cosquilleo, dolor o hasta temperatura alta.
- Los **discos de Merkel** (v. fig. 22.1A) son mecanorreceptores estudiados en el capítulo 14.

Los **mecanorreceptores encapsulados** (v. fig. 22.1B, C, E, F, G y H) están integrados por fibras nerviosas en el interior de una cápsula de tejido conjuntivo.

- Los **corpúsculos de Meissner,** abundantes en las crestas epidérmicas de la yema de los dedos, los párpados, los labios, la lengua, los pezones y la piel de los pies y el antebrazo, están especializados en la discriminación táctil. Tres o cuatro terminales nerviosas más sus células de Schwann están encapsuladas por elementos de tejido conjuntivo.
- Los **corpúsculos de Pacini** están compuestos por un único axón amielínico rodeado por un complejo de vainas de tejido conjuntivo con capas concéntricas de células aplanadas. Estos corpúsculos, situados en la dermis, la hipodermis, el mesenterio y el mesocolon, reaccionan frente a la presión, el tacto y la vibración.
- Las **terminaciones de Ruffini** son terminaciones nerviosas muy ramificadas rodeadas por unas pocas capas de fibroblastos modificados, localizadas en la dermis cutánea, los lechos ungueales, los ligamentos periodontales y las cápsulas articulares. Estas terminaciones perciben el estiramiento y la presión.
- Los **bulbos terminales de Krause,** cuya función no se conoce, son terminaciones encapsuladas esféricas en los tejidos conjuntivos subepiteliales de las cavidades oral y nasal, el peritoneo, la dermis papilar, las articulaciones, la conjuntiva y las regiones genitales.

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

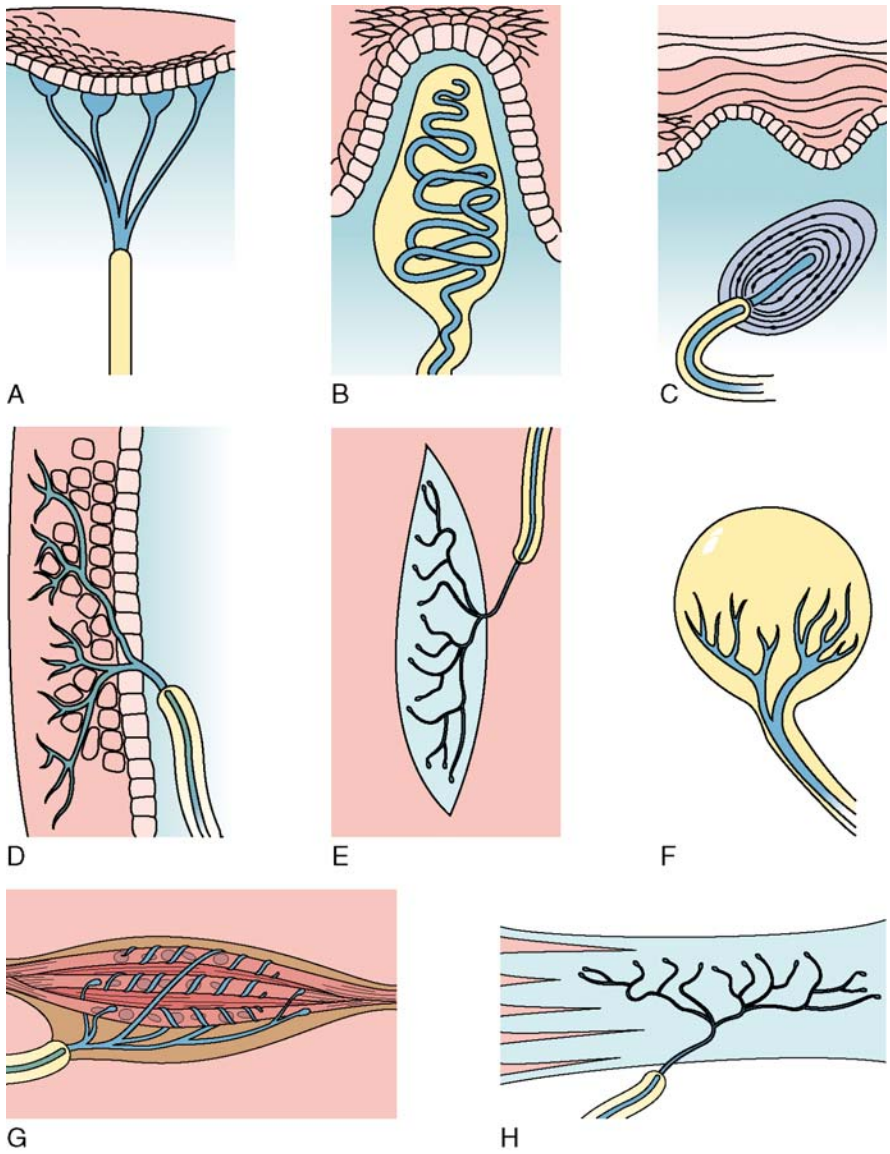


Figura 22.1 Diversos mecanorreceptores. **A.** Disco de Merkel. **B.** Corpúsculo de Meissner. **C.** Corpúsculo de Pacini. **D.** Terminaciones nerviosas peritriquiales (desnudas). **E.** Corpúsculo de Ruffini. **F.** Bulbo terminal de Krause. **G.** Huso muscular. **H.** Órgano tendinoso de Golgi. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 512.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Los **husos musculares** y los **órganos tendinosos de Golgi** son mecanorreceptores encapsulados especializados en la propiocepción. Los husos musculares detectan cambios en la longitud muscular y la velocidad que siguen, mientras que los órganos tendinosos de Golgi comprueban la tensión y su ritmo de aplicación a la articulación.

No se han identificado **termorreceptores,** pero se supone que las terminaciones nerviosas desnudas de la epidermis responden al frío y al calor. Los **nocirreceptores** son terminaciones nerviosas desnudas muy ramificadas en la epidermis que captan el dolor. Funcionan en alguna de las tres maneras siguientes; actúan frente a:

- Una agresión o un daño mecánico
- Un grado extremo de calor o de frío
- Compuestos químicos como bradicinina, serotonina e histamina.

Ojo

Los ojos son los **órganos fotosensibles** del cuerpo y están alojados en las órbitas óseas del cráneo. El **globo ocular (bulbo del ojo)** (fig. 22.2) y sus estructuras asociadas sirven para recibir los rayos luminosos a través de la córnea y otros medios de refracción y enfocarlos sobre su pared posterior, donde está situada la retina con sus bastones y conos fotosensibles. Al estimularse con la luz, se transmite una señal hacia el cerebro para su procesamiento en una compleja imagen visual que percibe el individuo.

El ojo se forma a partir de tres orígenes. La retina y el nervio óptico son excrecencias del prosencéfalo y se las puede observar a las 4 semanas de desarrollo. El cristalino y parte de las estructuras auxiliares existentes en la porción anterior del ojo proceden del ectodermo superficial de la cabeza. Las estructuras vinculadas con el globo ocular y sus túnicas (cubiertas) surgen a partir de los tejidos mesenquimatosos adyacentes. Estas tres capas son la túnica fibrosa externa, la túnica vascular intermedia y la túnica nerviosa interna.

Los componentes de la **túnica fibrosa** son la esclerótica opaca, la esclerótica blanca y la córnea transparente.

- La **esclerótica,** el blanco opaco del globo ocular, está constituida por fibras de colágeno de tipo I entremezcladas con fibras elásticas, lo que crea una potente capa fibrosa que resiste la presión aplicada sobre ella por los humores vítreo y acuoso. En sus superficies superior, inferior, medial y lateral recibe las inserciones de los músculos extrínsecos del ojo. La cara profunda de la esclerótica manifiesta la presencia de melanocitos, y su territorio posterior está perforado por el nervio óptico.
- La porción transparente anterior del globo, la **córnea,** sobresale hacia delante, es avascular y tiene una inervación abundante a cargo de fibras nerviosas sensitivas. La córnea está integrada por cinco capas:
  - El **epitelio corneal,** un epitelio pavimentoso estratificado no queratinizado, es la continuación de la conjuntiva. Sus capas superficiales presentan zonas de oclusión, mientras que las células de la capa más profunda se interdigitan y están unidas entre sí mediante desmosomas. Las fibras del dolor atraviesan la cara basal del epitelio corneal y se arborizan cerca de su superficie. Las células epiteliales de la periferia de la córnea poseen actividad mitótica, y las recién formadas tardan una semana en descamarse. El agua y los iones del estroma subyacente penetran en la córnea y llegan al saco conjuntival.
  - La **membrana de Bowman,** una capa fibrosa, está compuesta por colágeno de tipo I que separa el epitelio del estroma subyacente.
  - El **estroma,** también transparente, es la capa más gruesa de la córnea. Contiene de 200 a 250 laminillas con haces de colágeno de tipo I según una disposición regular, donde las fibras de colágeno en cada una son paralelas entre sí pero no con respecto a las de la laminilla más superficial o más profunda. Estas fibras de colágeno, junto a las fibras elásticas y los fibroblastos asociados, se encuentran sumergidos en una sustancia fundamental cargada de sulfato de condroitina y sulfato de queratano. La **malla trabecular** del espacio revestido de endotelio, llamado **limbo,** está situada en el límite entre la esclerótica y la córnea. Estos espacios se drenan por el **canal de Schlemm,** el conducto que vacía el humor acuoso desde la cámara anterior del ojo en un plexo venoso.
  - La **membrana de Descemet,** una membrana basal gruesa y muy desarrollada que divide el estroma del endotelio corneal, gana espesor y se vuelve más fibrosa con la edad.
  - El **endotelio corneal,** un epitelio pavimentoso simple que reviste la cara profunda de la córnea, elabora la membrana de Descemet. Asimismo, este endotelio lleva a cabo el transporte activo de iones de sodio (a los que siguen de manera pasiva los iones de cloruro y el agua) desde el estroma hacia la cámara anterior, lo que deriva en la deshidratación del estroma. Esta situación mantiene la transparencia característica del estroma.

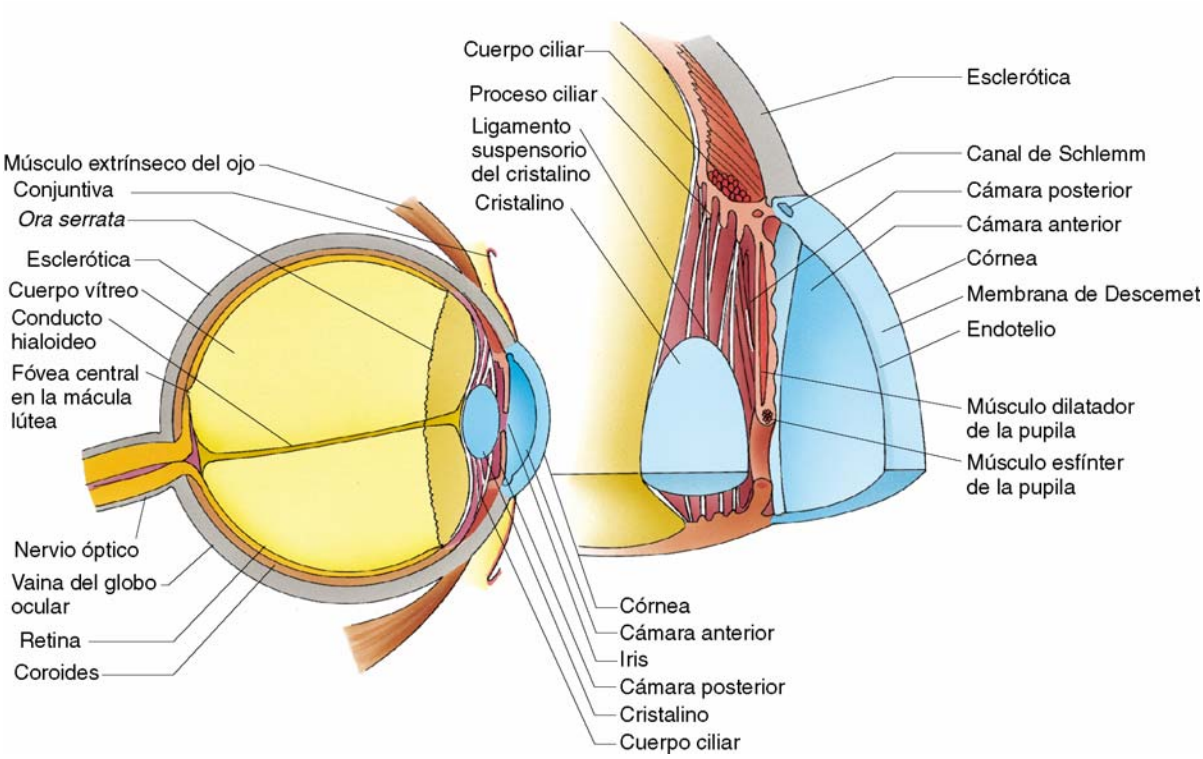


Figura 22.2 Anatomía del ojo (globo). (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 515.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El **glaucoma,** la principal causa de ceguera a nivel mundial, deriva de una presión intraocular prolongada secundaria a la obstrucción de la salida del humor acuoso desde la cámara anterior del ojo. Como la producción de humor acuoso es constante, con el tiempo, el bloqueo de su evacuación desde la cámara anterior aumenta la presión por todo el ojo, afectando en primer lugar a la retina, lo que provoca una pérdida de la visión periférica, que a la larga genera una grave lesión en el nervio óptico y, si no se cuida, ceguera.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TÚNICA VASCULAR (ÚVEA)

Los integrantes de la **túnica vascular** son la coroides, el cuerpo ciliar y el iris (fig. 22.3).

- La **coroides,** la capa pigmentada y muy vascularizada de la pared posterior del globo ocular, está sujeta de manera laxa a la túnica fibrosa. Se compone de tejido conjuntivo laxo que alberga abundantes fibroblastos, múltiples vasos sanguíneos y numerosos melanocitos que le otorgan su típico color negro. La región interna de la coroides, la **lámina coroidocapilar,** tiene una cantidad especial de capilares y alimenta a la retina, de la que se encuentra separada por la **membrana de Bruch,** cuyo núcleo de fibras elásticas está recubierto de fibras de colágeno por ambos lados.
- El **cuerpo ciliar,** localizado a la altura del cristalino, es una continuación cuneiforme de la coroides que rodea la pared interna del ojo. La prolongación más anterior del cuerpo ciliar linda con la esclerótica en el limbo, mientras que la más posterior lo hace con el cuerpo vítreo. La porción central (media) sobresale hacia el cristalino, y desde ella surgen unos relieves digitiformes, los **procesos ciliares.** La superficie interna del cuerpo ciliar y de los procesos ciliares está revestida por la **porción ciliar de la retina** (una capa de la retina insensible a la luz), constituida por dos estratos: el que da a la luz del globo, que carece de pigmento, y el interno pigmentado con melanina. Las **fibras zonulares,** formadas por fibrilina, irradian desde los procesos ciliares de la porción anterior del cuerpo ciliar para insertarse en la cápsula del cristalino y crear el **ligamento suspensorio del cristalino.** La capa interna sin pigmentos de la porción ciliar transporta un filtrado plasmático, el **humor acuoso,** que aporta oxígeno y nutrientes al cristalino y a la córnea, en la **cámara posterior del ojo.** A continuación, el humor acuoso sale a través de la **abertura pupilar** hacia la **cámara anterior del ojo** y en última instancia abandona el ojo para entrar en el **canal de Schlemm** a nivel del **limbo** con el fin de ser desaguado hacia el sistema venoso.
  - El **músculo ciliar** (tres fascículos de músculo liso) está situado en el cuerpo ciliar. Debido a su posición, las contracciones de uno de los fascículos contribuyen a abrir el canal de Schlemm. Al contraerse los dos fascículos restantes, liberan la tensión de los ligamentos suspensorios del cristalino, haciendo que aumente la convexidad y el grosor del cristalino, lo que le permite enfocar los elementos que estén cerca, proceso denominado **acomodación.** La relajación de los músculos ciliares tensa el cristalino, lo que se traduce en su aplanamiento; en estas condiciones, el enfoque más agudo cae sobre los objetos alejados.
- La porción coroidea de la túnica vascular continúa hacia delante con el **iris,** que queda entre las cámaras anterior y posterior del ojo y cubre todo el cristalino excepto a nivel de la **pupila.** Su superficie anterior posee dos anillos: la **zona pupilar** y la **zona ciliar.** La cara anterior es irregular con surcos en los puntos de retracción. Su cara posterior es lisa y se encuentra revestida por el mismo epitelio bilaminar que tapiza al cuerpo ciliar. La superficie posterior que mira hacia el cristalino está muy pigmentada, por lo que no deja pasar la luz más que por la pupila. El iris tiene dos músculos intrínsecos:
  - El **músculo dilatador de la pupila,** que nace en el borde del iris e irradia hacia la pupila, y está inervado por el sistema nervioso simpático. Su contracción dilata la pupila cuando el grado de iluminación es bajo.
  - El **músculo esfínter de la pupila,** que forma un anillo concéntrico alrededor de la pupila y está inervado por el sistema nervioso parasimpático a través del nervio oculomotor (NC III). Sus contracciones contraen la pupila si la luz es fuerte.

El color del iris depende de la cantidad de melanocitos que haya en su epitelio. Los ojos oscuros se deben a que su número es abundante, mientras que cuando hay pocos los ojos son de color azul claro.

CRISTALINO

El cristalino, un disco biconvexo flexible y transparente, está integrado por varias capas de células aplanadas más sus productos de secreción (v. fig. 22.3). Esta estructura tiene tres partes:

- La **cápsula del cristalino** representa una lámina basal transparente que contiene colágeno de tipo IV y glucoproteínas. La cápsula envuelve a todo el cristalino y es más gruesa por su parte anterior.
- El **epitelio subcapsular** se halla en la inmediata profundidad de la cápsula y solo en sus porciones anterior y lateral. Está compuesto de una única capa de células cúbicas conectadas por uniones gap. Los vértices de las células van dirigidos hacia las fibras del cristalino y se interdigitan con ellas.
- Las **fibras del cristalino,** unas 200 células alargadas o más, se originan en el epitelio subcapsular y adquieren una gran especialización al perder sus núcleos y orgánulos y convertirse en células hexagonales largas (de 7 a 10 µm), proceso que continúa toda la vida. Estas células se llenan de unas proteínas del cristalino llamadas **cristalinas,** que aumentan su índice de refracción.

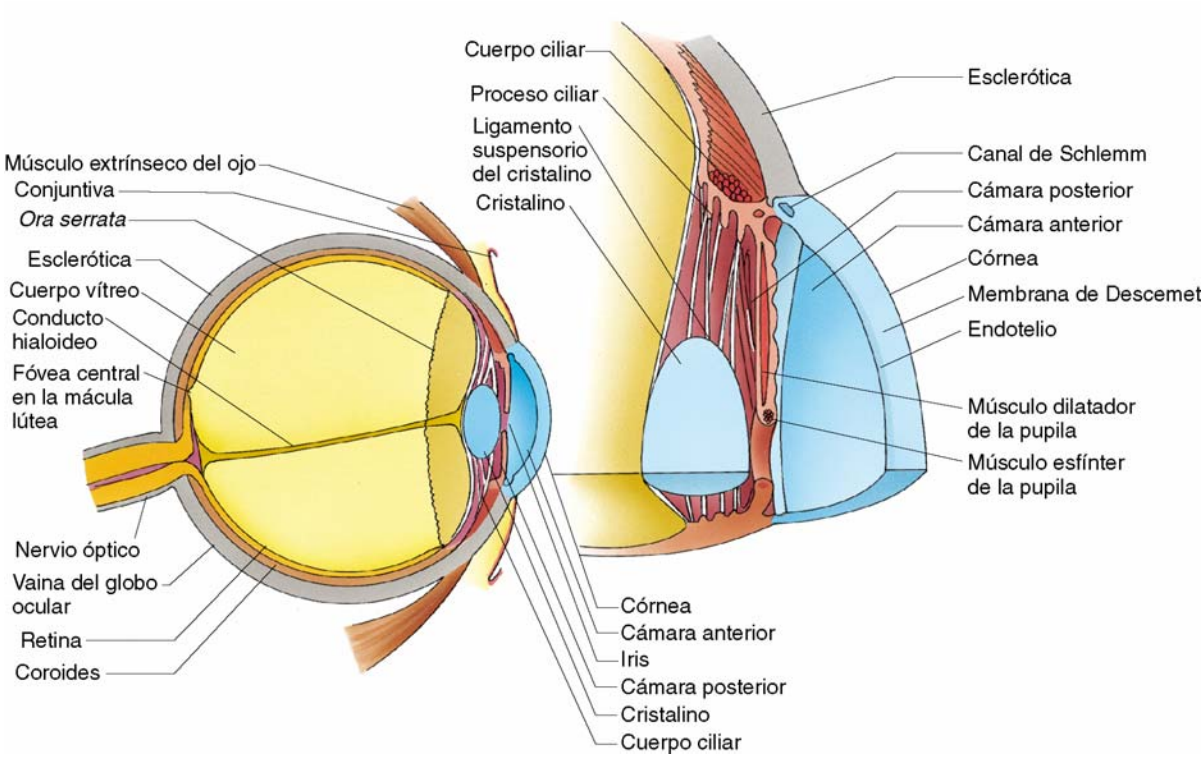


Figura 22.3 Anatomía del ojo (globo). (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 515.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **presbicia** es un proceso relacionado con la edad en el que el ojo manifiesta una disminución progresiva de la capacidad para enfocar los objetos próximos. Su causa exacta se desconoce; sin embargo, existen pruebas de que el cristalino pierde elasticidad con los años y esto puede combinarse a un descenso en la fuerza de contracción de los músculos ciliares. Aunque no tiene remedio, la mayoría de las personas consiguen adaptarse mediante la prescripción de unas gafas que realicen la acomodación de la visión cercana.

La **catarata** es una opacidad que surge en el cristalino del ojo, de diverso grado, desde ligera hasta completa, y que obstruye el paso de la luz. Lo normal es que evolucione con lentitud hasta provocar una disminución de la visión y la posibilidad de acabar en una ceguera si se deja sin tratar. El trastorno suele afectar a ambos ojos, pero casi siempre a uno antes que al otro. Las cataratas se forman a partir de distintas causas, como la exposición prolongada a la luz ultravioleta o a las radiaciones, una edad avanzada y como efecto secundario de enfermedades del tipo de la diabetes y la hipertensión. También pueden producirse a partir de una lesión ocular o un traumatismo físico. Las cataratas no responden a los medicamentos, pero el cristalino dañado puede retirarse y sustituirse por una lente correctora artificial.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CUERPO VÍTREO

La estructura semigelatinosa y transparente que llena la concavidad posterior tras el cristalino recibe el nombre de **cuerpo vítreo**. Está constituido en un 99% por agua que lleva una pequeña cantidad de electrólitos, unas cuantas fibras de colágeno y ácido hialurónico. El cuerpo vítreo se adhiere a la retina sobre todo en la *ora serrata* (el borde anterior de la retina fotosensible). Unas células pequeñas, denominadas **hialocitos,** que se piensa que sintetizan colágeno y ácido hialurónico, están localizadas en la periferia del cuerpo vítreo. Un pequeño conducto, el **conducto hialoideo,** situado en la línea media del cuerpo vítreo, se extiende desde la cara posterior del cristalino hasta el disco óptico; alberga la arteria hialoidea en el feto, pero en el adulto se encuentra ocupado por líquido.

RETINA (TÚNICA NERVIOSA)

La túnica más interna del ojo, la **retina** (fig. 22.4), es la porción nerviosa que contiene los bastones y los conos, las células fotorreceptoras especializadas. La retina procede del tejido nervioso de la vesícula óptica que se origina en el diencéfalo cerebral. Más adelante en el curso del desarrollo, la **vesícula óptica** se hunde para formar la **cúpula óptica.** Esta copa consta de dos capas y está conectada al cerebro por el **tallo óptico.** La externa se convierte en la **capa pigmentaria de la retina,** la interna se diferencia en la **capa neuronal de la retina (retina propiamente dicha)** y el tallo óptico se transforma en el **nervio óptico (NC II).** La capa pigmentada de la retina cubre la superficie interna del globo, contando el cuerpo ciliar y la pared posterior del iris; sin embargo, la retina propiamente dicha acaba en la *ora serrata.*

- El disco óptico de la pared posterior representa el punto de salida del nervio óptico, y como carece de bastones y de conos, se le considera la **mancha ciega** de la retina.
- A unos 2,5 mm de la mancha ciega en sentido lateral hay una zona pigmentada de amarillo llamada **mácula lútea,** que posee una depresión en su centro denominada **fóvea central,** donde no existen más que conos.
  - Los conos están tan apretados en la fóvea que las demás capas de la retina quedan amontonadas a un lado. La agudeza visual es mayor en la fóvea central.
  - Según crece la distancia desde la fóvea, cada vez hay menos conos, mientras que los bastones predominan.

La región de la retina que actúa en la fotorrecepción está integrada por 10 capas que miran hacia la superficie interna de la coroides.

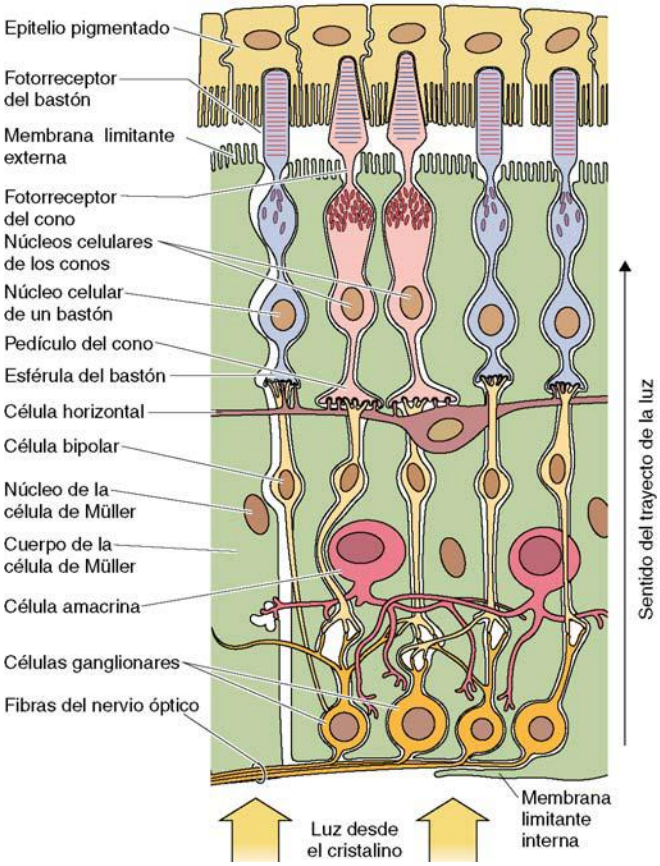


Figura 22.4 Capas celulares de la retina. El espacio observado entre la capa pigmentada y el resto de la retina constituye un artefacto de obtención y no existe en el adulto excepto durante un desprendimiento de retina. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 520.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Las **moscas volantes** que surgen en la visión, sobre todo en las personas mayores, y aparentemente se trasladan en realidad son las sombras de pequeños fragmentos de partículas en el cuerpo vítreo lanzados sobre la retina. Cuando el ojo se mueve de un lado a otro o de arriba abajo, estas moscas también cambian de posición en el interior del cuerpo vítreo, haciendo que las moscas se desplacen y parezca que floten. Las moscas flotantes están relacionadas con la retinopatía diabética, los desgarros de retina, el desprendimiento de retina y la miopía. Se dan más a menudo en aquellos casos en que ha habido una lesión ocular o una operación de cataratas. La mayor parte de las moscas volantes bajan de tamaño e intensidad con el tiempo debido a que pueden disolverse. A la larga el cerebro las ignora, y el paciente deja de sentirlas.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El **desprendimiento de retina** puede deberse a un golpe súbito en el ojo, como el impacto de una pelota de tenis, o a las sacudidas tras una caída sobre la cabeza. Más habitual es el desecamiento del cuerpo vítreo y su tracción sobre la retina, lo que la provoca un desgarro al tirar de la capa pigmentada. El cuerpo vítreo puede rezumar líquido detrás de la retina y desprenderla más. Las personas con un desprendimiento de retina han de acudir a un oftalmólogo de inmediato porque su diagnóstico precoz y su reparación brindan los mejores resultados para la visión. Cualquier retraso deja que el desprendimiento se extienda hasta abarcar toda la retina. Si no se trata, la ceguera llega a ser completa en el ojo afectado. Los métodos actuales para abordar un desprendimiento de retina consisten en la cirugía por láser y la crioterapia.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capas de la retina

Las 10 capas de la retina, desde el epitelio pigmentario más interno hasta la membrana limitante interna más externa, guardan una distribución muy precisa (fig. 22.5).

- El **epitelio pigmentario** está compuesto por células cúbicas o cilíndricas, derivadas de la capa externa de la cúpula óptica, y se encuentra unido a la membrana de Bruch. Los núcleos de las células pigmentarias ocupan una posición basal; en los puntos de invaginación en la membrana de Bruch, las mitocondrias son numerosas, lo que indica un transporte activo. Las microvellosidades que saltan desde la superficie libre de estas células se interdigitan con la punta de los bastones y los conos. La cara apical de estas células está llena de gránulos de melanina, lo que favorece una mayor agudeza visual. Asimismo, el citoplasma apical posee cuerpos residuales que contienen el extremo fagocitado perdido por los bastones. El epitelio pigmentado sirve para:
  - Evitar los reflejos de luz al absorberla tras haber activado los bastones y los conos.
  - Fagocitar la punta agotada de los bastones y los conos.
  - Esterificar la vitamina A.
- En la **capa de bastones y conos** de la retina hay dos tipos distintos de células fotorreceptoras (fig. 22.6; v. fig. 22.5). El número de bastones asciende a unos 100 a 120 millones, y el de conos a unos 6 millones. Las porciones apicales de estas células polarizadas y muy especializadas, llamadas **segmentos externos,** se interdigitan con las regiones apicales de las células de la capa pigmentada. Las caras basales de los bastones y los conos establecen sinapsis con las células de la capa bipolar de la retina. Los bastones están especializados en percibir objetos con poca luz, mientras que los conos lo están en percibirlos a plena luz y en diferenciar los colores.
- La fotosensibilidad de los **bastones** (v. fig. 22.6) es tan aguda que son capaces de generar una señal a partir de un solo fotón de luz, pero no lo hacen con una luz fuerte, ni son capaces de detectar el color. Estos bastones son células alargadas (50 µm de largo × 3 µm de diámetro) que se sitúan alineadas paralelas entre sí y perpendiculares a la retina. Se dividen en un segmento externo, otro interno, una región nuclear y una región sináptica. El extremo sensible a la luz con forma de bastón **(segmento externo)** está integrado por 600 a 1.000 discos membranosos planos apilados, que cada uno representa una invaginación de la membrana plasmática (despegada de la superficie celular). Las membranas llevan un pigmento sensible a la luz denominado **rodopsina (púrpura visual).** La velocidad de respuesta a la luz es más lenta en los bastones que en los conos, pero son capaces de ir agregando su recepción a un conjunto. Los discos emigran poco a poco hacia el extremo apical del segmento externo y se pierden para ser fagocitados por las células epiteliales pigmentadas. El **segmento interno** está separado del externo por un estrechamiento, el **pedículo de conexión.** Un **cilio** modificado nace del cuerpo basal situado en la porción apical del segmento interno y atraviesa el pedículo de conexión dirigido hacia el segmento externo. Las mitocondrias que aportan energía para el procesamiento visual están apiñadas en torno al límite entre los segmentos interno y externo. Las proteínas elaboradas en el segmento interno emigran para integrarse en los discos del segmento externo. En la fotorrecepción sucede lo siguiente:
  - La **rodopsina** (opsina ligada a *cis* retinal) absorbe la luz en el bastón.
  - La absorción de la luz convierte el retinal en **todo-*trans* retinal,** que se disocia de la opsina.
  - Su descoloración produce opsina activada, que facilita la unión del trifosfato de guanosina a la subunidad α de la transducina, una proteína G trimérica que cataliza la degradación del 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).
  - El descenso de la concentración de GMPc en el citosol da lugar al cierre de los canales de Na^+ en la membrana plasmática del bastón.
  - La hiperpolarización del bastón conduce a una inhibición de la salida de neurotransmisores en la sinapsis con las células bipolares.
  - En la próxima fase de oscuridad, se regenera la cantidad de GMPc, vuelven a abrirse los canales de Na^+ y se reanuda el paso de este ión.
  - El todo-*trans* retinal sobrante se difunde y transporta al epitelio pigmentario de la retina a través de las proteínas fijadoras de retinal. Esta molécula se recicla a su forma 11-*cis* retinal.
  - Por último, el *cis* retinal vuelve al bastón y se une de nuevo a la opsina, originando rodopsina.

Los canales de Na^+ de la membrana plasmática se mantienen abiertos cuando los bastones no están activados por la luz. Durante la fase de oscuridad, los iones de sodio se bombean desde el segmento interno hacia el externo, lo que desencadena la liberación de la sustancia neurotransmisora a las sinapsis con las células bipolares. La señal no surge más que con la hiperpolarización ocasionada por la luz, y se transmite a través de las capas celulares hasta las células ganglionares, donde dispara un potencial de acción a lo largo de los axones en su trayecto hacia el encéfalo.

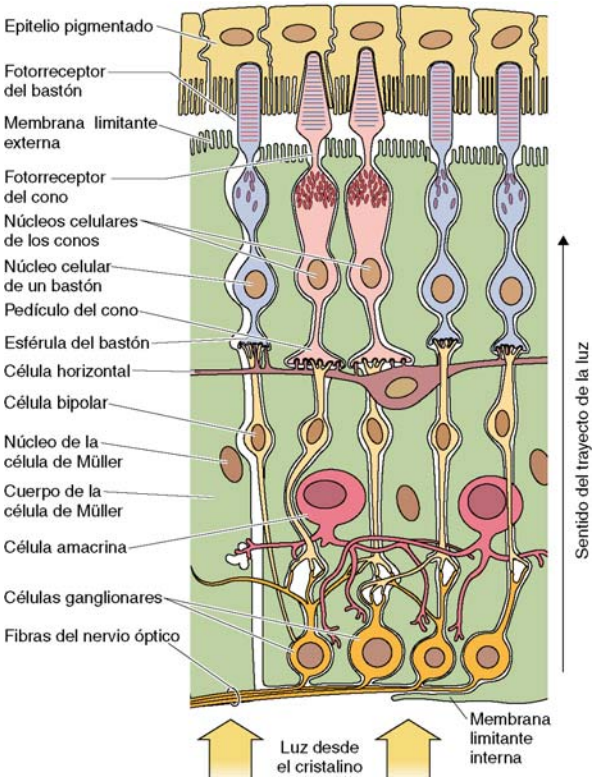


Figura 22.5 Capas celulares de la retina. El espacio observado entre la capa pigmentada y el resto de la retina constituye un artefacto de obtención y no existe en el adulto excepto durante un desprendimiento de retina. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 520.*)

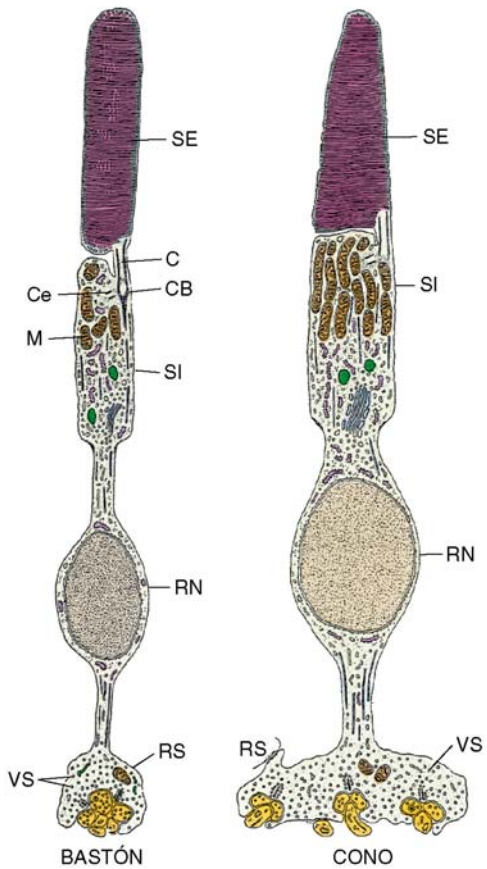


Figura 22.6 Estructura de un bastón y un cono. C, pedículo de conexión; CB, cuerpo basal; Ce, centríolo; M, mitocondrias; RN, región nuclear; RS, región sináptica; SE, segmento externo; SI, segmento interno; VS, vesículas sinápticas. (Modificado de *Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, Saunders, 1971.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Los **conos,** células alargadas que miden unos 60 µm de largo × 1,5 µm de diámetro (fig. 22.7), funcionan de manera similar a los bastones excepto que rinden mucho más con la luz fuerte que en la oscuridad, y contienen el fotopigmento **yodopsina,** del que existen tres variedades diferentes. Cada una posee distintas regiones de la opsina, y una sensibilidad máxima frente a alguno de los tres colores del espectro: rojo, verde y azul. La estructura de los conos es parecida a la de los bastones, salvo en los siguientes aspectos:
  - El segmento externo tiene forma de cono.
  - Los discos están sujetos a la membrana plasmática.
  - La proteína producida en el segmento interno se introduce en todos los discos.
  - Los conos son sensibles a los colores.
  - El reciclado del fotopigmento no necesita a las células epiteliales pigmentarias.
- La **membrana limitante externa** no es una membrana; en cambio, es la región de las zonas de adhesión creadas entre las células de Müller (v. más adelante) y las células fotorreceptoras.
- La **capa nuclear externa** es una región ocupada por los núcleos de los bastones y los conos.
- La **capa plexiforme externa** consta de sinapsis entre los axones de las células fotorreceptoras y dendritas de las células bipolares y horizontales. Hay dos tipos de sinapsis: sinapsis planas y sinapsis invaginadas. En estas últimas, una dendrita de una célula bipolar más una dendrita de cada una de dos células horizontales constituyen una **tríada.** En las sinapsis invaginadas se observan **bandas sinápticas** que capturan y colaboran en la distribución de las sustancias neurotransmisoras.
- La **capa nuclear interna** alberga las regiones nucleares de cuatro tipos de células:
  - Cada **neurona bipolar** puede recibir señales desde docenas de bastones que ofrecen la posibilidad de sumar sus datos, lo que permite potenciar la información correspondiente a una intensidad lumínica baja. Sin embargo, cada cono también aporta estímulos a varias neuronas bipolares, lo que multiplica la información visual. Los axones de las células bipolares hacen sinapsis sobre las dendritas de las células ganglionares.
  - Las **células horizontales** controlan y modulan las relaciones sinápticas entre las células fotorreceptoras y las células bipolares.
  - Las dendritas de las **células amacrinas** mantienen un íntimo contacto con las sinapsis entre las células ganglionares y las células bipolares, y transmiten su información a las **células interplexiformes,** que influyen sobre la actividad de las células horizontales y bipolares.
  - Las **células de Müller** se extienden entre el cuerpo vítreo y el segmento interno de los bastones y los conos, donde crean zonas de adhesión con las células fotorreceptoras en la membrana limitante externa. Estas células actúan como células de sostén.
- La **capa plexiforme interna** es una región compleja donde los axones y las dendritas de las células bipolares, ganglionares y amacrinas se mezclan y conectan entre sí, formando sinapsis planas e invaginadas. Las sinapsis invaginadas constan del axón de una célula bipolar y dos dendritas de una célula amacrina y una célula ganglionar o una dendrita de cada una de estas dos células diferentes, constituyendo una **díada.**
- Los somas celulares de las grandes **células ganglionares** multipolares están situados en la **capa de las células ganglionares.** La hiperpolarización de los bastones y los conos las activa para generar un potencial de acción que se propaga a lo largo de sus axones hasta las áreas visuales del encéfalo.
- La **capa de fibras del nervio óptico** es la región de la retina donde los axones amielínicos de las células ganglionares se combinan para originar fibras nerviosas. Cuando estos axones perforan la esclerótica, se vuelven mielínicos.
- La **membrana limitante interna** es la capa más interna de la retina y está integrada por la lámina basal de las células de Müller.

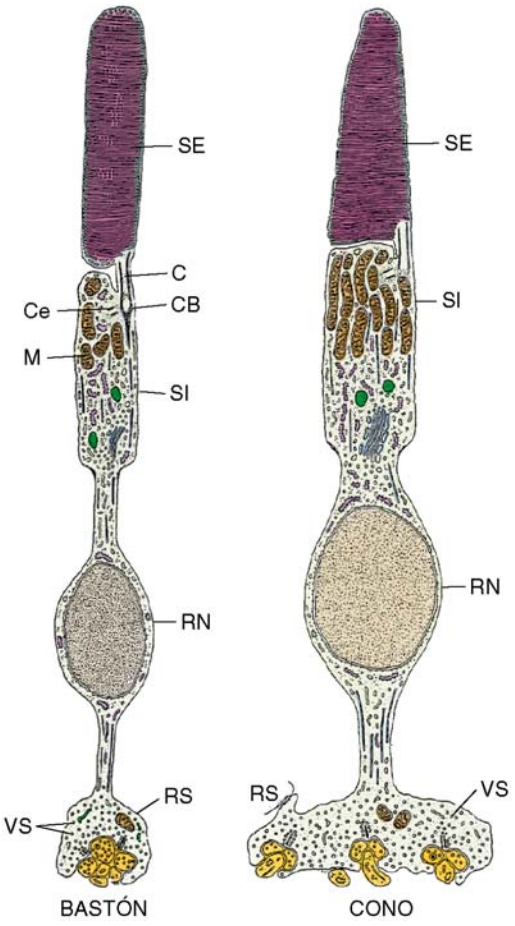


Figura 22.7 Estructura de un bastón y un cono. C, pedículo de conexión; CB, cuerpo basal; Ce, centríolo; M, mitocondrias; RN, región nuclear; RS, región sináptica; SE, segmento externo; SI, segmento interno; VS, vesículas sinápticas. (Modificado de *Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, Saunders, 1971.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Existen dos tipos básicos de **degeneración macular:** húmeda y seca. Alrededor del 10 al 15% de los casos de degeneración macular son del tipo húmedo, que al principio se manifestó como el tipo seco. En el tipo húmedo de degeneración macular, crecen vasos sanguíneos anormales en la profundidad de la retina y de la mácula, con el riesgo de que sangren o dejen salir líquido que haga que la mácula se abombe, lo que se traduce en una distorsión o una destrucción de la visión central rápida y grave. Se han empleado distintos tipos de tratamiento con láser para su resolución, tan solo con un éxito parcial al frenar el proceso degenerativo. Asimismo, las cicatrices que deja su aplicación pueden afectar a la mácula, y provocar una mayor pérdida de visión. Más recientemente, se ha descubierto una proteína en el ojo, llamada factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Su acción fomenta la producción de vasos sanguíneos. Se están creando fármacos para inhibir el VEGF al bloquearlo o evitar que se una a los elementos que estimularían el crecimiento. En este momento, se administran tres tipos de inhibidores del VEGF para su tratamiento mediante inyecciones intraoculares durante un período prolongado. Su utilización temprana ha ofrecido resultados positivos para retardar la degeneración, y en algunos casos ha mejorado la agudeza visual.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ANEJOS OCULARES

Los **anejos oculares** son la conjuntiva, los párpados y el aparato lagrimal.

- La **conjuntiva** es una mucosa transparente que está compuesta por un epitelio cilíndrico estratificado con células caliciformes sobre un tejido conjuntivo laxo. Reviste la cara interna de los párpados como **conjuntiva palpebral,** y se refleja sobre la esclerótica de la superficie anterior del globo ocular como **conjuntiva ocular.** Cuando la conjuntiva ocular llega al limbo de la córnea, deja de tener células caliciformes y se convierte en el epitelio pavimentoso estratificado de la córnea.
- Los **párpados** son repliegues de piel fina que cierran la superficie anterior del ojo. Sus bordes contienen las pestañas, que están dispuestas en filas de tres o cuatro, y carecen del músculo erector del pelo. Las **glándulas de Moll,** glándulas sudoríparas modificadas, desembocan en los folículos de las pestañas. Las **glándulas de Meibomio,** glándulas sebáceas modificadas, están en el interior de las **láminas tarsales.** Estas últimas son unas cubiertas de tejido conjuntivo engrosado que sustentan cada párpado, y las glándulas de Meibomio producen una secreción aceitosa que se mezcla con las lágrimas y retrasa su evaporación. Otras glándulas sebáceas modificadas más pequeñas, las **glándulas de Zeis,** están relacionadas con las pestañas, y vierten sus secreciones sobre sus folículos.
- El **aparato lagrimal** está integrado por las glándulas lagrimales, los conductillos lagrimales, el saco lagrimal y el conducto nasolagrimal.
  - La **glándula lagrimal** es una glándula serosa tubuloalveolar compuesta cuyos ácinos de secreción están rodeados de células mioepiteliales. La glándula está localizada fuera del saco conjuntival; sin embargo, el líquido segregado (lágrimas) se vuelca en este a través de 6-12 conductos secretores. Las lágrimas, formadas principalmente por agua con **lisozima,** una sustancia antibacteriana, recorren los conductos secretores hacia el saco conjuntival.
  - Cuando baja el párpado superior, barre las lágrimas en sentido medial para introducirlas en el **punto lagrimal,** una pequeña abertura cerca de los bordes mediales de los párpados superior e inferior.
  - Cada punto lleva hacia los **conductillos lagrimales** que confluyen en un conducto común encaminado hacia el **saco lagrimal,** la porción superior dilatada del **conducto nasolagrimal** que acaba en el suelo de la cavidad nasal bajo el meato inferior.

Oído (aparato vestibulococlear)

El **oído** actúa como el órgano de la audición y del equilibrio, y está dividido en tres partes: oído externo, oído medio (cavidad timpánica) y oído interno (fig. 22.8).

El **oído externo** está constituido por la oreja (pabellón auricular), el conducto auditivo externo y la membrana timpánica (v. fig. 22.8).

- Unas láminas irregulares de cartílago elástico configuran el armazón de la **oreja,** que sigue por el cartílago del conducto auditivo externo. El pabellón auricular está cubierto por una piel fina y muy adherida.
- El **conducto auditivo externo** se encuentra revestido por una piel fina que posee folículos pilosos, glándulas sebáceas y **glándulas ceruminosas** (glándulas sudoríparas modificadas) que elaboran **cerumen** (cera). El pelo y el cerumen contribuyen a frustrar la entrada de los objetos hacia los territorios profundos del conducto.
- La **membrana timpánica,** que tapa el sector más profundo del conducto auditivo externo, representa el tabique de cierre entre la primera hendidura faríngea y la primera bolsa faríngea. Su superficie externa está compuesta por un epitelio derivado del ectodermo, mientras que la interna está tapizada por un epitelio derivado del endodermo. Unos cuantos elementos dispersos de tejido conjuntivo mesodérmico se hallan situados entre estas dos caras. Las ondas sonoras se transmiten a través del conducto auditivo externo, haciendo vibrar la membrana timpánica. Estas vibraciones se trasmiten a la cadena de huesecillos del oído medio.

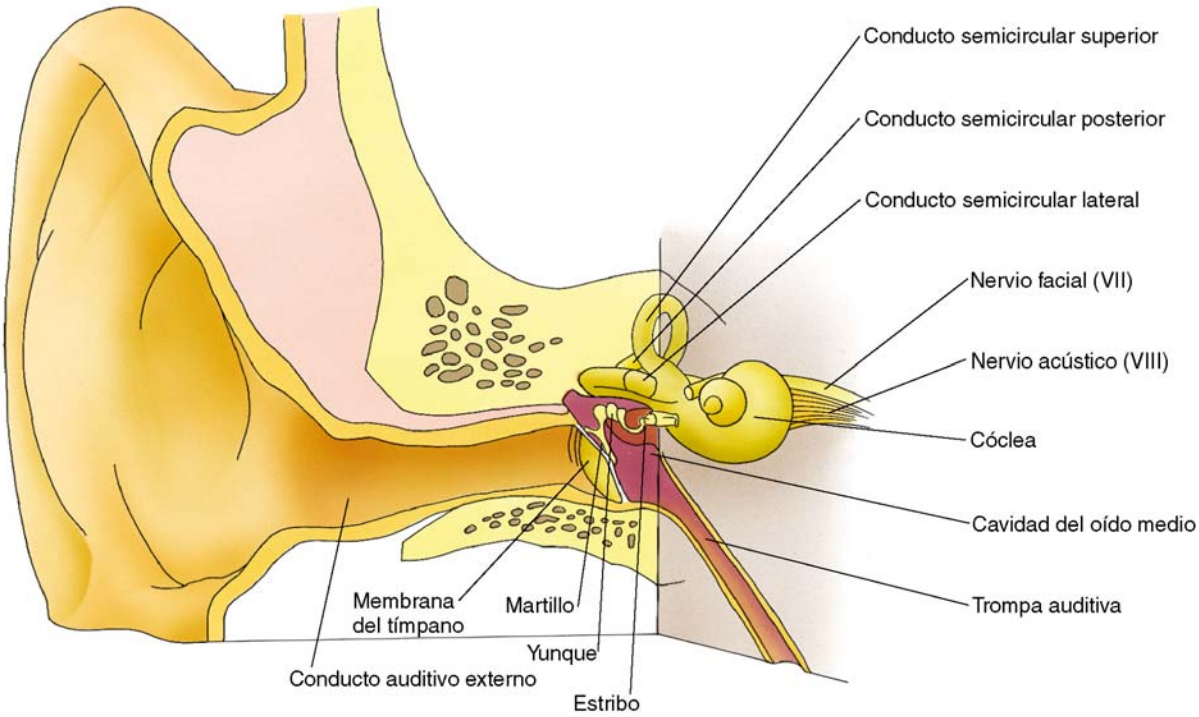


Figura 22.8 Anatomía del oído. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 527.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La **conjuntivitis** es una inflamación de la conjuntiva que puede proceder de múltiples orígenes, como las infecciones bacterianas y víricas (en cuyo caso la situación también se denomina conjuntivitis aguda bacteriana) y las lesiones oculares, pero en la mayoría de las circunstancias se debe a la exposición a alérgenos. Sus síntomas consisten en enrojecimiento de la esclerótica, irritación, prurito y lagrimeo con descarga inconstante de los párpados. Los casos de conjuntivitis vírica y bacteriana son contagiosos y requieren un tratamiento médico, mientras que las demás causas pueden solucionarse en unos cuantos días o en cuestión de una o dos semanas. Cuando el cuadro persiste, un médico debería evaluar al paciente porque algunas formas de conjuntivitis llegan a ocasionar una ceguera si no se las trata.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La conexión con la faringe está abierta al tragar, bostezar y sonarse la nariz, lo que permite igualar la presión aérea a ambos lados de la membrana timpánica. El diferencial de presiones puede sentirse durante un descenso rápido al aterrizar en un avión. La deglución normalmente descarga esta presión sobre el oído al abrir la trompa auditiva en la faringe.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

OÍDO MEDIO

El **oído medio (cavidad timpánica)** (fig. 22.9) está localizado en la porción petrosa del hueso temporal, y es un espacio lleno de aire entre la membrana timpánica y la membrana que cubre la ventana oval. Hacia atrás comunica con las celdillas neumáticas mastoideas y hacia delante con la faringe a través de la trompa auditiva (trompa de Eustaquio). Los tres huesecillos ocupan este espacio, que está tapizado por un epitelio pavimentoso simple, que continúa el de la cara interna de la membrana timpánica. La pared ósea de la cavidad timpánica se encuentra sustituida por cartílago al acercarse hacia la trompa auditiva, y el revestimiento epitelial cambia a un epitelio cilíndrico ciliado seudoestratificado. La lámina propia contiene en esta región numerosas glándulas mucosas que acaban en la luz de la cavidad timpánica; y, cerca de su desembocadura en la faringe, aparecen células caliciformes y tejido linfático.

En la pared medial de la cavidad timpánica hay dos huecos en la pared ósea cerrados por una membrana: las ventanas oval y redonda, que conectan la cavidad del oído medio con el oído interno.

- La superficie interna de la membrana timpánica está unida a la membrana de la ventana oval por los tres huesecillos: el **martillo,** el **yunque** y el **estribo.** Estos elementos trasmiten las vibraciones de la membrana timpánica a la membrana de la ventana oval y las amplifican.
- Dos pequeños músculos estriados –el **músculo tensor del tímpano** inervado por el nervio trigémino (NC V) y el **músculo del estribo** inervado por el nervio facial (NC VII)– sirven para modular las vibraciones de la membrana timpánica y los movimientos de las articulaciones entre los huesos.

OÍDO INTERNO

El oído interno (v. fig. 22.9) está integrado por el laberinto óseo y el laberinto membranoso que se encuentra suspendido en su interior.

- El **laberinto óseo** (fig. 22.10), alojado en la porción petrosa del hueso temporal, está recubierto por endostio y queda separado del laberinto membranoso por el espacio perilinfático lleno de perilinfa. Su porción central es el **vestíbulo,** tras el cual se halla el **aparato vestibular,** que consta de los tres **conductos semicirculares** (óseos) (superior, posterior y lateral), que nacen y regresan al vestíbulo. En cada caso, un extremo está ensanchado y se denomina **ampolla.** Suspendidos dentro de ellos están los **conductos semicirculares** (membranosos), que forman parte del laberinto membranoso. La pared lateral del vestíbulo contiene las **ventanas oval** y **redonda** cerradas por una membrana. También se originan en el vestíbulo otras regiones especializadas del laberinto membranoso, el **utrículo** y el **sáculo.** Por delante del vestíbulo está la **cóclea,** un espacio en espiral vaciado en el peñasco del hueso temporal, que gira sobre sí mismo dos veces y media alrededor de una columna ósea central llamada **modíolo,** y su cornisa de hueso, la **lámina espiral ósea,** que facilita un modo de entrada a los vasos sanguíneos y al ganglio espiral del componente coclear del nervio vestibulococlear.
- El **laberinto membranoso** (v. fig. 22.10), constituido por un epitelio de origen ectodérmico, se encuentra colgando del laberinto óseo por unas fibras de tejido conjuntivo. Da lugar al sáculo, el utrículo, los conductos semicirculares (membranosos) y el conducto coclear. La endolinfa, un líquido viscoso, circula dentro del laberinto membranoso. El **sáculo** y el **utrículo** están conectados entre sí por un pequeño conducto. Asimismo, cada uno posee pequeños conductos que se reúnen para generar el **conducto endolinfático,** cuyo extremo ciego recibe el nombre de **saco endolinfático.** Otro pequeño conducto que va del sáculo al conducto coclear es el *ductusreuniens.* Las regiones especializadas del sáculo **(mácula sacular)** y del utrículo **(mácula utricular)** son receptores que detectan la orientación de la cabeza en el espacio y su aceleración. Las dos máculas tienen células receptoras neuroepiteliales y otras que no lo son.

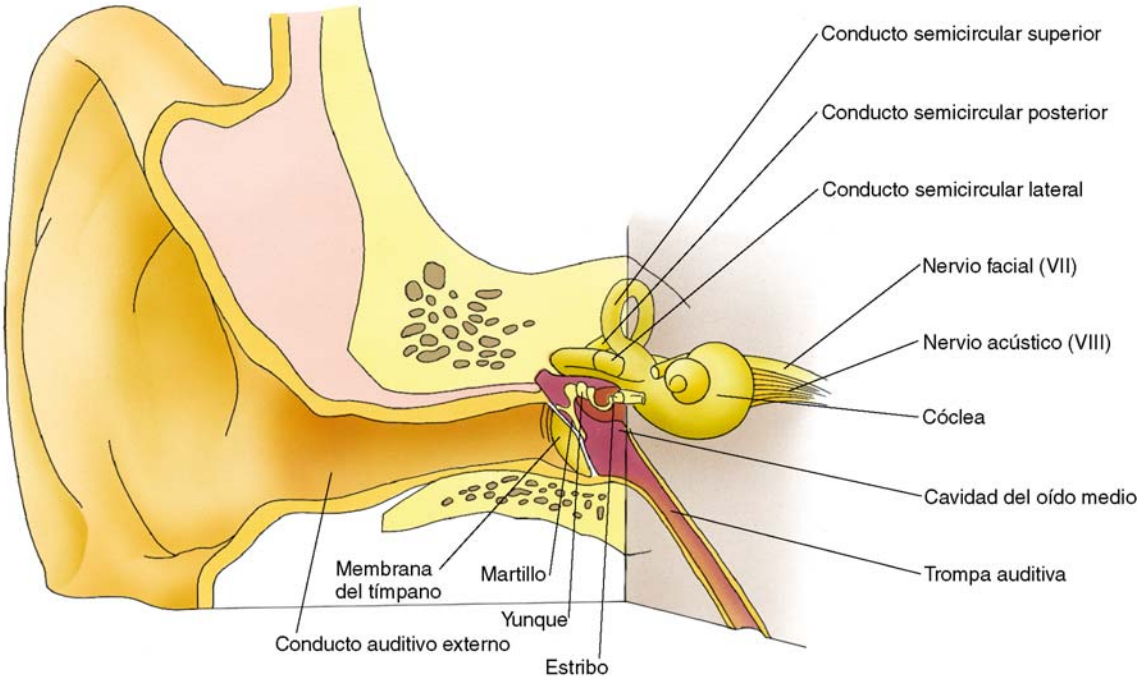


Figura 22.9 Anatomía del oído. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 527.*)

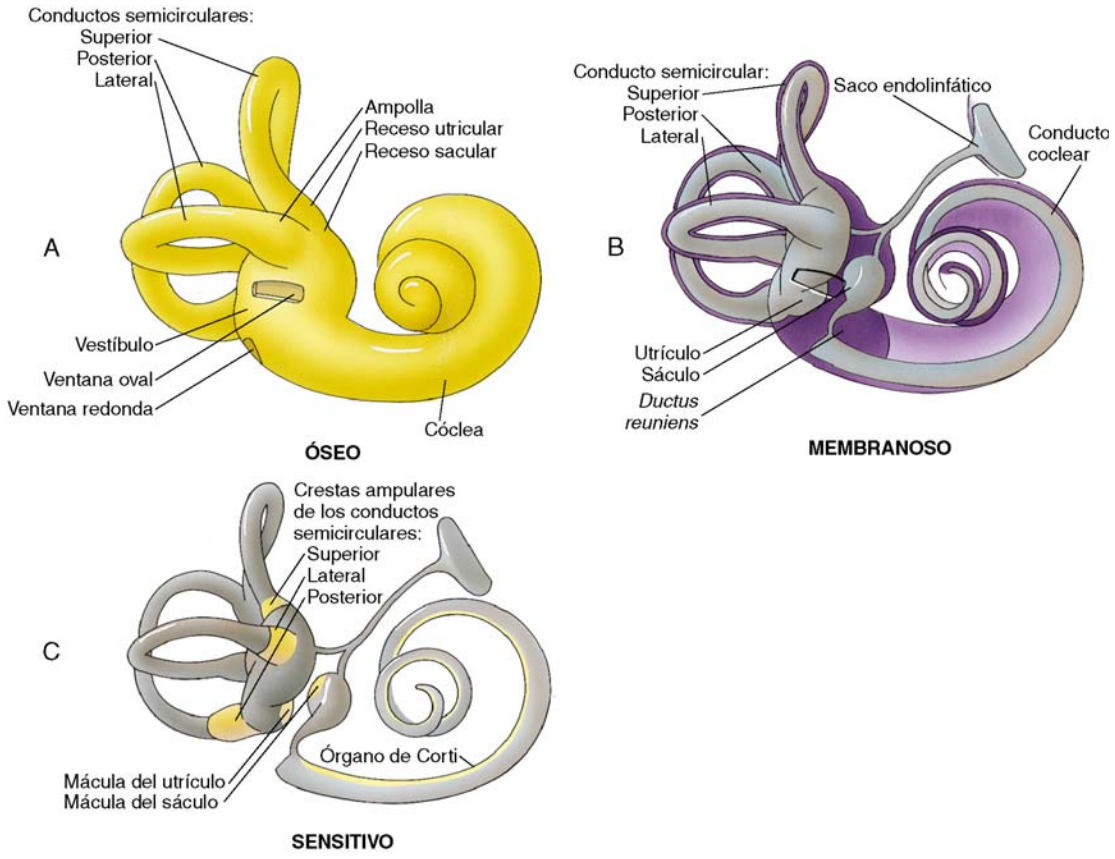


Figura 22.10 Cóclea del oído interno. **A.** Anatomía del laberinto óseo. **B.** Anatomía del laberinto membranoso. **C.** Anatomía del laberinto sensitivo. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 528.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Hay dos tipos de células en ambas máculas que no son receptores, **células claras** y **células oscuras,** cuya función se desconoce; aunque se piensa que las células claras tal vez absorban la endolinfa, mientras que las oscuras controlen su composición.
- Dos tipos de células receptoras (fig. 22.11) están presentes en ambas máculas: las **células ciliadas (células neuroepiteliales) de tipo I** y **de tipo II.** Ambas clases poseen un único **cinocilio** y entre 50 y 100 **estereocilios** alineados en hileras. Las células de sostén se apoyan sobre la lámina basal y se cree que mantienen a las células ciliadas o producen endolinfa. El **componente vestibular** del nervio vestibulococlear se ocupa de las células ciliadas (v. fig. 22.11). Los estereocilios de las células ciliadas están sumergidos en una masa gelatinosa espesa, la **membrana otolítica,** cuya superficie contiene los **otolitos** o **estatoconias (cristales de carbonato cálcico).**
- El laberinto membranoso se prolonga desde el utrículo por los tres **conductos semicirculares membranosos** (fig. 22.12) alojados en sus respectivos conductos semicirculares óseos. Los extremos laterales dilatados de los tres conductos se denominan **ampollas** y albergan unos puntos receptores especializados llamados **crestas ampulares.** Cada cresta ampular manifiesta un relieve dotado de células ciliadas neuroepiteliales apretadas en cuña entre las células de sostén, todas ellas sobre la lámina basal. Las células ciliadas son parecidas a las que hay en el utrículo y en el sáculo. La masa gelatinosa situada sobre las crestas ampulares es la **cúpula,** pero en este caso carece de otolitos.
- El **conducto coclear (rampa media),** que nace en el laberinto membranoso del sáculo, es un órgano receptor que se encuentra dentro de la cóclea ósea. Tiene aspecto de cuña y está rodeado por sus dos lados por **perilinfa.** Dos membranas del conducto coclear son las que constituyen la cuña. La que forma el techo es la **membrana vestibular,** mientras que la que forma el suelo es la **lámina basilar.** Entre ambas el conducto coclear queda aislado de la perilinfa que lo rodea. El compartimento lleno de perilinfa que hay por encima de la membrana vestibular es la **rampa vestibular,** y el que está bajo la lámina basilar es la **rampa timpánica.** La comunicación entre ambos tiene lugar en el **helicotrema.**
- La membrana vestibular consta de dos capas de epitelios pavimentosos separadas por una lámina basal. La lámina basilar sostiene el **órgano de Corti** (fig. 22.13) y posee varios tipos de células, algunas de cuyas funciones no se conocen, y otras, como en el caso de las **células interdentales,** segregan la **membrana tectoria,** una masa gelatinosa que está sobre el órgano de Corti. Los estereocilios de las células receptoras especializadas están inmersos en la membrana tectoria. Las **células neuroepiteliales (ciliadas)** del órgano de Corti transfieren los impulsos auditivos. Se trata de las células ciliadas internas y externas.

- Las **células ciliadas internas** están organizadas en una sola fila y rodeadas por células de sostén. Son pequeñas y contienen un núcleo de posición central, abundantes mitocondrias, retículo endoplásmico rugoso, retículo endoplásmico liso y pequeñas vesículas. En la zona basilar hay microtúbulos. Los estereocilios, de 50 a 60 adoptando una forma de «V», emanan desde la superficie apical. Su centro lleva microfilamentos entrecruzados con **fimbrina.** Asimismo, los microfilamentos de los estereocilios se combinan con la red terminal. Un cuerpo basal y un centríolo están presentes en la región apical de las células ciliadas internas. Sus membranas basales hacen sinapsis con las fibras aferentes del componente coclear del nervio vestibulococlear.
- Las **células ciliadas externas,** situadas cerca del límite externo del órgano de Corti, están alineadas en hileras de tres a lo largo de toda su extensión. Se trata de unas células cilíndricas alargadas cuyos núcleos ocupan una localización basal. Su citoplasma presenta retículo endoplásmico rugoso y numerosas mitocondrias de distribución basal. En la parte inmediatamente interna a la membrana plasmática lateral hay una estructura llamada **entramado cortical** compuesta por filamentos de 5 a 7 nm entrelazados con filamentos más delgados. Se supone que este elemento sirve para sostener las células ciliadas y oponerse a su deformación. Unos 100 estereocilios colocados en forma de «W» surgen de la superficie apical de las células ciliadas externas. Además, como su longitud varía, están ordenados de manera escalonada según su extensión. Estas células carecen de cinocilio pero sí que tienen un cuerpo basal. Las fibras aferentes y eferentes del componente coclear del nervio vestibulococlear hacen sinapsis en las porciones basilares de las células ciliadas.

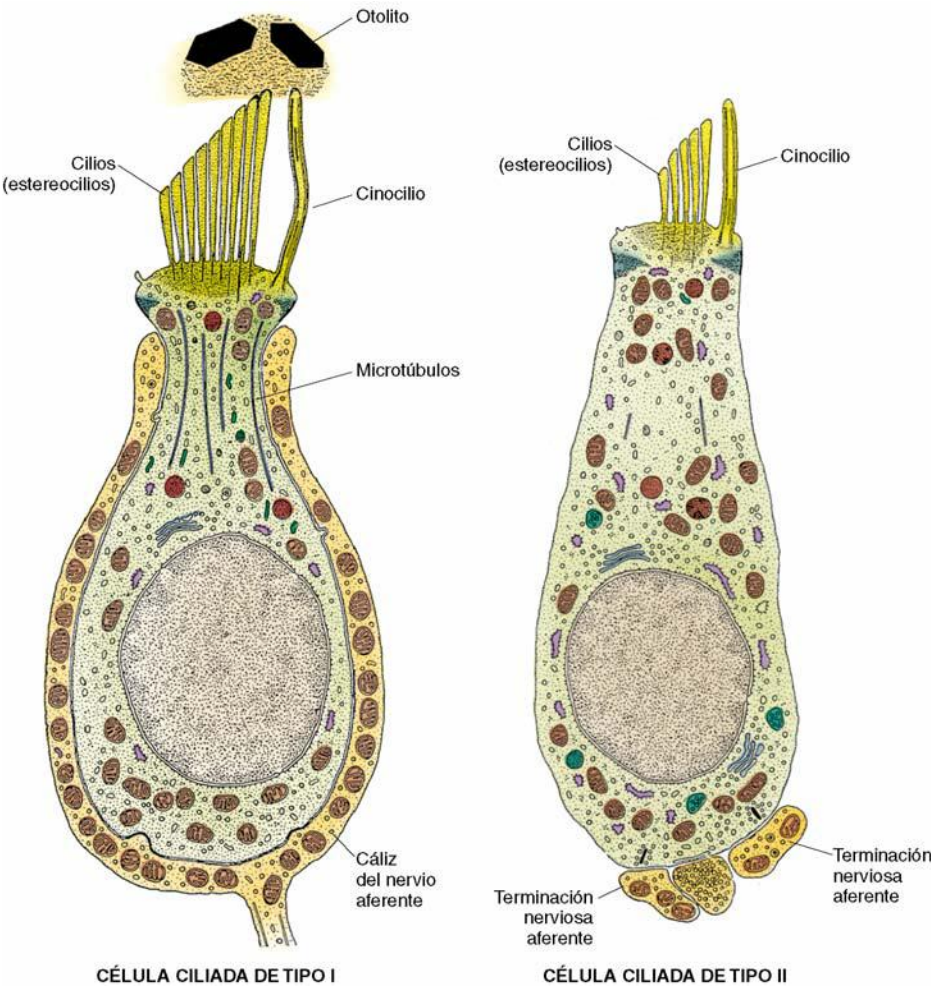


Figura 22.11 Morfología de las células neuroepiteliales (ciliadas) de tipo I y de tipo II de las máculas del sáculo y el utrículo. (Modificado de *Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, Saunders, 1971.*)

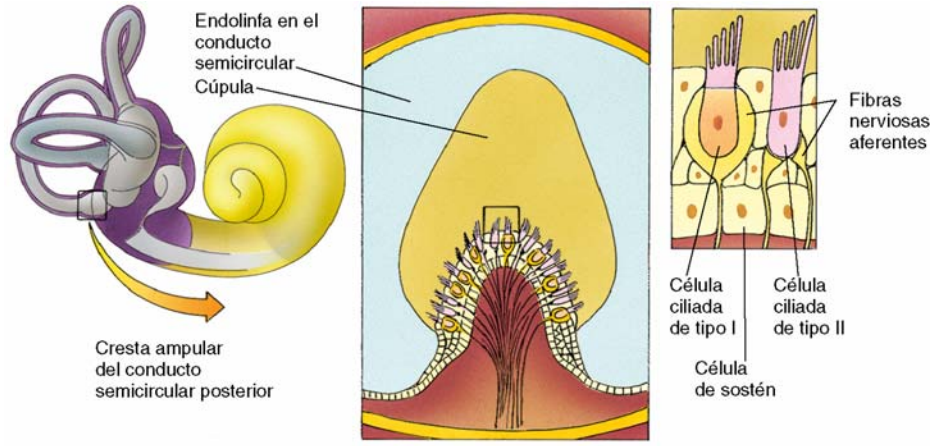

Endolinfa en el conducto semicircular
Cúpula
Cresta ampular del conducto semicircular posterior
Fibras nerviosas aferentes
Célula ciliada de tipo I
Célula ciliada de tipo II
Célula de sostén

Figura 22.12 Células ciliadas y células de sostén en una de las crestas ampulares de los conductos semicirculares membranosos. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 531.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

FUNCIONES DEL OÍDO

La doble función del oído consiste en detectar la posición del cuerpo y su movimiento en el espacio tridimensional (función vestibular) y discernir el sonido (función coclear).

- La **función vestibular** del oído interno identifica los cambios en la velocidad de los movimientos rectilíneos o circulares de la cabeza, aspecto que depende del aparato vestibular: el utrículo, el sáculo y los conductos semicirculares membranosos.
  - La **endolinfa** de las **ampollas** del utrículo y el sáculo responde a los **movimientos rectilíneos** de la cabeza desplazando los otolitos y la membrana otolítica. A raíz de este fenómeno, se doblan los estereocilios de las células ciliadas y se despolariza la membrana plasmática. La modificación del potencial en reposo de la membrana dispara potenciales de acción que se transmiten hacia el componente vestibular del nervio vestibulococlear, encargado de conducir los impulsos hacia el encéfalo para su procesamiento.
  - Las células ciliadas neuroepiteliales de las **crestas ampulares** de la **cúpula** en los **conductos semicirculares membranosos** reaccionan frente a los **movimientos circulares** de la cabeza de un modo semejante a cómo responden el utrículo y el sáculo frente a los movimientos rectilíneos. Los **estereocilios** de las células ciliadas en las crestas ampulares se deforman ante la oscilación de la **endolinfa** en los conductos semicirculares. La inclinación de los estereocilios deriva en el desencadenamiento de los potenciales de acción en las células ciliadas, que se trasladan al componente vestibular del nervio vestibulococlear para su envío hacia el encéfalo con el fin de procesarlo.
  - Los movimientos rectilíneos y circulares de la cabeza requieren la contracción de los músculos estriados responsables de mantener el equilibrio. Para ello, el cerebro debe interpretar la información recibida desde las células ciliadas del aparato vestibular y preparar una respuesta casi instantánea para evitar que la persona pierda el equilibrio y se caiga.
- La **función coclear** (v. fig. 22.13) es responsabilidad de las tres regiones del oído: oído externo, medio e interno.
  - Las ondas sonoras que llegan al oído y recorren el conducto auditivo externo acaban en la membrana timpánica, y la ponen en movimiento.
  - Esta oscilación se transforma en energía mecánica que moviliza el martillo y los otros dos huesecillos de la cavidad timpánica.
  - Las vibraciones de la membrana timpánica se amplían unas 20 veces cuando la energía alcanza la base del estribo, donde golpea la membrana de la ventana oval.
  - Dos pequeños músculos estriados en la cavidad del oído medio modulan los desplazamientos del martillo y del estribo.
  - Las oscilaciones de la membrana de la ventana oval crean ondas de presión en la perilinfa contenida en la rampa vestibular, que atraviesan el helicotrema y siguen por la rampa timpánica, provocando unos movimientos ondulares en la lámina basilar.
  - Este balanceo origina unas fuerzas de arrastre laterales sobre los estereocilios de las células ciliadas sumergidos en la membrana tectoria.
  - Al desviarse los estereocilios, la célula se despolariza y genera un impulso que se transmite hacia las fibras nerviosas aferentes del componente coclear del nervio vestibulococlear para su procesamiento en el encéfalo.
  - Los sonidos de alta frecuencia se detectan en el extremo inferior del órgano de Corti (v. fig. 22.13), mientras que los de baja frecuencia lo hacen en el superior, cerca de su vértice.

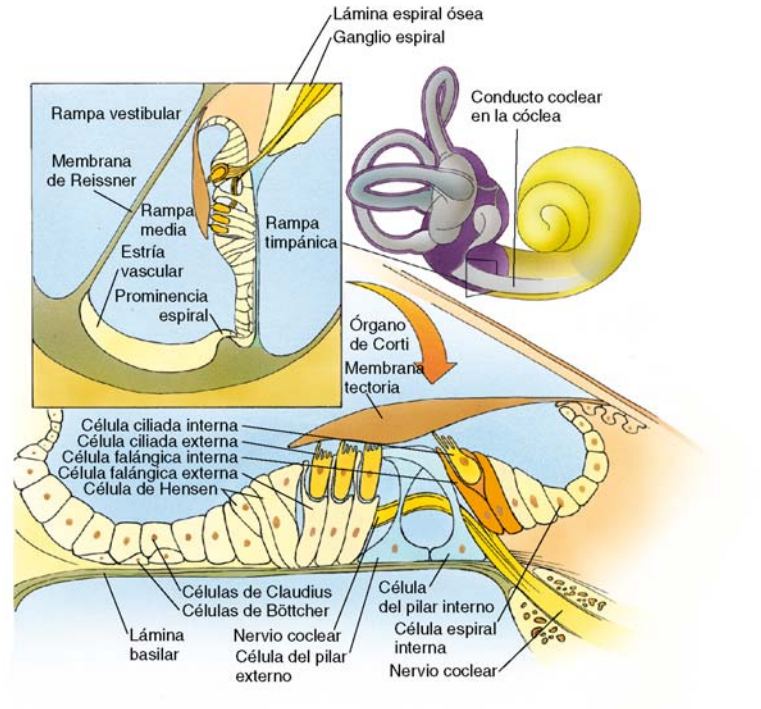


Figura 22.13 Órgano de Corti. (Tomado de *Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, p 532.*)

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El **síndrome de Ménière** es una anomalía episódica del oído interno que provoca una multitud de síntomas, como vértigo intenso, acúfenos (zumbido de oídos), hipoacusia fluctuante y sensación de presión o de dolor en el oído afectado. El trastorno suele darse en un solo lado y es una causa frecuente de sordera parcial. Sus síntomas van ligados a un aumento en el volumen de endolinfa dentro de una porción del oído interno, lo que hace que el laberinto membranoso se hinche o se dilate, proceso denominado edema o hidropesía endolinfática. Muchos expertos piensan que la rotura del laberinto membranoso deja que la endolinfa se mezcle con la perilinfa, situación capaz de producir los síntomas del síndrome de Ménière. Otros especialistas están investigando varios posibles orígenes del síndrome, entre ellos factores ambientales y dietéticos. Aunque no hay remedio para el síndrome de Ménière, sus síntomas pueden corregirse satisfactoriamente mediante una reducción en la retención de los líquidos corporales y con cambios alimentarios como los regímenes hiposódicos o sin sal, aparte de abstenerse de la cafeína o el alcohol.

La **hipoacusia neurosensitiva (sordera nerviosa)** se da específicamente en el órgano de Corti cuando se alteran o se destruyen las células ciliadas. La hipoacusia neurosensitiva puede deberse a distintas causas, como la herencia, el envejecimiento, alguna enfermedad, las infecciones o la exposición prolongada a ruidos intensos. Pocas veces resulta dañado el tronco nervioso que se dirige hacia el encéfalo. En cambio, lo más habitual es que se afecten las células ciliadas del órgano de Corti, que sirven para enviar información hacia el nervio coclear, en forma de señales eléctricas. Cuando se ha lesionado una cantidad importante de células ciliadas, la persona sufre una hipoacusia profunda o grave, y los audífonos son incapaces de paliar el problema. En los casos de una hipoacusia acusada, puede estar indicado el implante coclear.

La **sordera de conducción** surge cuando se dificulta o se bloquea la transmisión de las ondas sonoras a través del oído externo o el oído medio, lo que impide su recepción en el oído interno. Entre los padecimientos que dan lugar a una sordera de conducción figura la entrada de cuerpos extraños, la rotura de la membrana timpánica, los tapones de cerumen, la otitis media y la otoesclerosis (en la que la base del estribo queda fija en la ventana oval).

La **otitis media** es una infección frecuente que sucede en la cavidad del oído medio, sobre todo en los niños pequeños, a partir de una infección respiratoria que se haya extendido a la trompa auditiva. En este cuadro, existe una acumulación líquida en la cavidad del oído medio que restringe el movimiento de la cadena de huesecillos, lo que limita la capacidad para oír en el lado afectado. Su tratamiento más habitual es con antibióticos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Índice alfabético

AAV. *Véase* Anastomosis auriculoventricular (AAV).
ABP. *Véase* Proteína(s) de unión a andrógenos (ABP).
Absorción, intestino delgado, 246, 247f
Acetil-coenzima A (CoA), 20
Acetilcolina (ACh), 100, 121t, 124, 200
  interacción con secretina, 240
  presión arterial, 154
  producción de ácido clorhídrico, 242
  vesícula biliar, 259
Acetilcolinesterasa, 100
Acetiltransferasa de colina-O, 100
ACh. *Véase* Acetilcolina (ACh).
Ácido(s)
  araquidónico, 66
  gamma-aminobutírico (GABA), 121t
  glicocólico, 258
  glutámico, 121t
  graso, 66
    de cadena larga, intestino delgado, 246
  hialurónico, 40, 41f, 41t, 47c, 70, 76, 92
  hipocloroso, 138
  peryódico (Schiff), 3t
  taurocólico, 258
  urónico, 40–42
Acidófilos, 190
  mamotropos, 190
Aciltransferasas, 246
Ácinos, 224
  pulmonares, 224
Acné, 215c
Acomodación visual, 308
Acoplamiento, 90
Acromegalia, 89c
Acrosina, 280
Acrosoma, 290
ACTH. *Véase* Hormona(s) adrenocorticotropa (ACTH).
Actina, 96, 140
Actina F, 98
Actina G, 24, 98
α-actininas, 46, 96, 104, 106
Activación plaquetaria, 140
Activador de plasminógeno, 140
Activina, 274
Acuaporinas, 10
Addison, enfermedad, 201c, 209c
Adenocarcinomas, 57c
Adenohipófisis, 189, 189f, 189t, 189, 191f
Adenoides, 186
Adenomas hipofisarios, 192c
ADH. *Véase* Hormona(s) antidiurética (ADH).
Adhesión(es)
  de matriz celular ligadas a actina, 52
  plaquetaria, 140
Adipocitos, 64–66, 65f
  almacenamiento y liberación de grasa, 66, 67f
  multiloculares, 62
  uniloculares, 62
ADN, 28, 30
  circular, 20
  espaciador, 28
ADP. *Véase* Difosfato de adenosina (ADP), plaquetas.
Adrenalina, 66, 200, 203t
Adventicia
  del aparato digestivo, 238
  esofágica, 238
  del intestino delgado, 244
  de la lámina propia traqueal, 222
  uterina, 278
  vaginal, 284
  de vejiga urinaria, 270
  de la vesícula biliar, 259
Aftas, 232c
AGE. *Véase* Arteriolas glomerulares eferentes (AGE).
Agranulocitos, 136
Agrecanos, 40, 76
Agregación plaquetaria, 140
Agua
  flujo hacia célula parietal, 242
  resorción, calcificación ósea, 88
Agujero
  apical de raíz del diente, 230, 233
  ciego, 236
Albinismo, 23c, 209c
Albúmina en plasma, 133t
Aldosterona, 104, 200, 203t
  unión, 264
Aletas nasales, 218
Alport, síndrome, 47c
Alvéolo
  dental, 230, 232
  pulmonar, 226, 227f, 234, 234f
Alzheimer, enfermedad, 129c
Ameloblastos, 230, 233, 233f
Amígdalas, 168, 185-6
  faríngeas, 186
  linguales, 186, 236
  palatinas, 186
Amilasa salival, 230, 250
Aminoácidos, intestino delgado, 246
Aminoacilo ARNt, 14
Aminoazúcares, 40–42
Aminopeptidasas, 246
  del intestino delgado, 244
AMP. *Véase* Monofosfato de adenosina (AMP).
AMPc. *Véase* Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).
Ampolla(s)
  del conducto semicircular, 318
  del oviducto, 278
  del sáculo, 322
  del utrículo, 322
  del vaso deferente, 296
Anafase, 36, 37f
Anafase I, meiosis, 38, 39f
Anafilaxia sistémica, 70c
Anastomosis
  arteriovenosas, pene, 302
  auriculoventricular (AAV), 158, 159f
Andrógenos, 200, 203t
  reparación ósea, 91c
Androstenediona, 200, 203t, 274, 276
Anemia drepanocítica, 15c
Anencefalia, 109c
Aneurismas, 153c
Angiotensina I, 268
  presión arterial, 156
Angiotensina II, 158, 268
  presión arterial, 156
Angiotensinógeno, 268
  presión arterial, 156
Anhidrasa carbónica, 134
  gástrica, 242
  intercambio gaseoso, 228
Anillo
  de actina, 80
  en «C», 222
  citoplásmico, 26, 27f
  contráctil, 36
  distal, 26, 27f
  espermatogenia, 290
  luminal, 26, 27f
  nuclear, 26, 27f
  nucleoplásmico, 26, 27f
Anticodones, 14
Anticuerpos, 68, 170, 171f, 172t
  de membrana, 170
Antígeno(s), 169, 182c
  asociado a función leucocitaria-1 (LFA-1), 139c
  del complejo principal de histocompatibilidad II, 136
  independientes del timo, 185
  leucocitario humano de clase II (HLA clase II), 136
  del Rh, 134, 135c
Antígenos A, 134
Antígenos B, 134
Antígenos C, 134
Antígenos D, 134
Antígenos E, 134
Antro ovárico, 274
Apaf1. *Véase* Proteína(s) adaptadora activadora de procaspasas apoptósicas (Apaf1).
Aparato
  cardiovascular, 152–164
    arterias, 152, 154–156, 155t
      estructuras sensoriales, 154
      regulación de presión sanguínea, 154–156
    capilares, 152, 156–158, 157f
      histofisiología, 158, 159f
      irrigación, regulación, 158, 159f
    corazón, 162–164, 163f, 165f
    envejecimiento, 157c
    túnicas de vasos, 152–154, 153f, 155f
    venas, 152, 160, 161t
  circulatorio. *Véanse* Aparato cardiovascular; Sistema linfático.
  digestivo. *Véanse también* Cavidad bucal; Tubo digestivo; *órganos específicos*.
    glándulas, 250–258. *Véase también* Glándula(s).
    hemorragia, 239c
  genital
    femenino, 272–284. *Véanse también* órganos específicos.
      ciclo menstrual, 280, 281f
      desarrollo de la placenta, 282, 282t
      fecundación, 280, 281f
      implantación, 282, 283f
      ovulación, 276, 277f
    masculino, 286–302, 287f. *Véanse también* órganos específicos.
  del huso mitótico, 36
  lacrimal, 316
  respiratorio, 218–228
    porción
      conductora, 218–224, 219t, 221f
      respiratoria, 218, 226–228, 227f
  urinario, 260–270
    aparato yuxtaglomerular, 264, 265f
    asa de Henle, 260, 262
    cápsula de Bowman, 260–262, 261f
    circulación renal, 266, 267f
    formación de orina, mecanismo, 266–268, 269f
    intersticio renal, 264
    túbulo(s)
      colectores, 264
      distal, 260, 262–264, 265f
      proximal, 260, 262, 263f
    vasos rectos, 268, 269f
    vías excretoras, 270
  yuxtaglomerular, 264, 265f
    filtrado, control, 268
Apéndice(s), 248
  epiploicos, 248
Apertura papilar, 308
Aponeurosis, 94
Apoptosis, 38, 170, 175, 178, 180, 182c
Apoptosomas, 39
Aracnoides, 126, 127f

© 2011 Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Árbol bronquial, 224, 225f
Arcos reflejos simples, 103c
Área cribosa, 268
Arena cerebral, 202
ARN
  mensajero (ARNm), 12, 30
    precursor (ARNm-pre), 30
  ribosómico (ARNr), 12, 30
  de transferencia (ARNt), 30
ARNm. *Véase* ARN mensajero (ARNm).
ARNm-pre. *Véase* ARN mensajero precursor (ARNm-pre).
ARNr. *Véase* ARN ribosómico (ARNr).
ARNt, 14
  iniciador, 14. *Véase también* ARN de transferencia (ARNt).
Aromatasa, 274
Arrugas, 240
Arteria(s), 152, 154–156, 155t
  arqueadas, 266, 267f, 278
  central, 183
  corticales largas, 200
  esplénica, 183, 184f
  estructuras sensoriales, 154
  helicoidales, 278, 302
  hipofisarias inferiores, 190
  interlobulares, 266
  lobulares, 266
  en médula ósea, 142
  peniciliares, 184
  rectas, 278
  regulación de la presión sanguínea, 154–156
  renal, 260, 266, 267f
  segmentarias, 266
  testicular, 286
  trabeculares, 183
Arterioesclerosis, 157c
Arteriolas
  de distribución, hepáticas, 254
  glomerulares eferentes (AGE), 266
  hepáticas de la entrada, 254
  rectas, 266, 268, 269f
Articulación(es), 92, 93f
  de diartrosis, 92, 93f
  de sinartrosis, 92, 93f
Artritis
  artrosis, 93c
  psoriásica, 207c
  reumatoide, 93c
Artrosis, 93c
Asa cervical, 232
Asma, 70c
Astas
  dorsales, 126
  ventrales, 126
Astrocitos, 112, 128
  fibrosos, 112
  protoplásmicos, 112
Ateromas, 157c
Aterosclerosis, 157c
ATP. *Véase* Trifosfato de adenosina (ATP).
ATPasa
  bomba de Na^+ K^+, 10
    de túbulo distal, 264
    de la vesícula biliar, 258
ATPasa H^+ K^+, 240
Auerbach, plexo, 109c, 124, 238, 244, 246
Aurícula(s)
  cardíacas, 164, 165f
  derecha del corazón, 164, 165f
  izquierda, 164, 165f
  pulmonar, 226
Autoinjertos, 91c
Autorradiografía, 5
Autosomas, 28
Axolema, 114
Axonema, 50, 290
Axones
  mielinizados, 100
  de tipo Ib, 102
Bacterias fagocitadas, destrucción asistida por linfocitos T, 178, 178f
Balsas lipídicas, 8, 106
BALT. *Véase* Tejido(s) linfoide asociado a los bronquios (BALT).
Banda 4.1, 134
Banda A, 96
Banda H, 94, 96, 97f
Banda I, 94, 96, 97f
Barorreceptores, 154
Barr, cuerpos, 138
Barras
  densas, 100
  terminales, 52
Barrera
  hematoencefálica, 127c, 128
  hematogaseosa, 226
  hematotesticular, 288
  hematotímica, 181c
  lipídica, estrato granuloso, 206
  placentaria, 282, 282t
Basófilos, 70, 137t, 138, 190
  gonadótropos, 190
Bastones
  del esmalte (prismas), 230
  retinales, 312, 313f
Bazo, 168, 183–185, 184f
  funciones, 183, 184f
  irrigación, 183, 184f, 185
  pulpa
    blanca, 183, 185f
    roja, 183, 185f
  zona marginal, 183, 184f
Bellini, conductos, 264
BFU-E. *Véase* Unidad formadora de brote-eritrocitos (BFU-E).
BHE. *Véase* Barrera hematoencefálica.
Bicarbonato
  gástrico, 242
  pancreático, 252
  salival, 250
Bilirrubina, 258
  conjugada, 258
  libre, 258
Bilis, 258
  primaria, 256
Biliverdina, 258
Birbeck, gránulos, 208
Blastocele, 282
Blastocisto, 282
Blastómeros, 282
Bloques de parafina, 2
Boca, 230–236
  dientes, 230–234, 231c, 231f
  labios, 230, 232c, 231f
  lengua, 236, 237f
  paladar, 235
Bocio
  no tóxico, 195c
  simple, 199c
Bolsillos intercelulares, intestino delgado, 244
Bombas
  de calcio, 88
  de Na^+ K^+, 116
Borde irregular, osteoclastos, 80
Botón(es)
  terminal, 128
  de unión, 96
Bowman
  cápsula, 260–262, 261f
  espacio, 260
  glándulas, 220
  membrana, 306
Bradicininas, 68, 69t
  permeabilidad capilar, 158
Brazos de dineína, 50
Broncoespasmo, 70c
Bronquíolos, 224
  respiratorios, 226, 227f
  terminales, 224, 225f
Bronquios, 224
  extrapulmonares, 224
  intrapulmonares, 224
  lobulares, 224
  primarios, 224
  secundarios, 224
  segmentarios, 224
  terciarios, 224
Brotes axonales, 130
Bruch, membrana, 308
Brunner, glándulas, 246
Bulbo
  olfatorio, 220
  piloso, 214
Burkitt, linfoma, 37c

C3c, 138
Cabeza de sintetasa de ATP, 20
Cadena(s)
  alfa de tropocolágeno, 42
  ligeras, 171
  pesadas, 171
  de preprocolágeno, 44
Cadenas J, 250
Cadherinas, 54
Calcificación
  ósea, 88
  zona, 88
Calcio, concentraciones séricas, mantenimiento, 92
Calcitonina, 80, 90, 92, 196, 198, 203t
Caldesmona, 106
Cálices renales, 270
Call-Exner, cuerpos, 274
Callo, 90
  externo, 90
  interno, 90
Calmodulina, 50
Calostro, 284
Cámara
  anterior del ojo, 308
  ocular anterior, 308
  pulpar del diente, 230
Cambio de cloruro, 134, 228, 229f
Canal(es)
  de acuaporinas, 268
    acuaporina-I, 262
    acuaporina-2, 264
  de calcio, compuerta de voltaje, 100
  de calcio-sodio, 104
  central(es), 126, 158
  con compuerta, 10
    de ligando, 10
    de nucleótidos, 10
    de voltaje, 10
  controlados con neurotransmisores, 10
  de desagüe, 158
  de escape
    de potasio, 10, 116
  iónicos, 10
    asociados a receptores, 118
    con compuerta de proteína G, 10
  lentos de sodio, 104
  de liberación de calcio, 96, 104
  de nutrientes, 142
    del hueso alveolar, 234
  de potasio, compuerta de voltaje, 116, 118
  de la raíz, 230
  rápidos de sodio, 104
  semicirculares, 318
  sin compuerta, 10
  de sodio
    con compuerta
      de ligandos, 100
lentos, 104
      de voltaje, 116–118
    rápidos, 104
Canalículos, 82, 84
  biliares, 256
  intracelulares, 240
  lacrimales, 316

Canasta nuclear, 26, 27f
Cáncer
  biliar, 259c
  diseminación linfática, 167c
  de piel, 211c
  pulmonar, 229c
  renal, 270c
  testicular, 294c
  vesical, 37c
Cap Z, 96
Capa
  basal
    de glándulas sudoríparas ecrinas, 212
    uterina, 278
  celular interna
    del cartílago, 76
    del periostio, 78, 82
  coriocapilar, 308
  de células
    ganglionares de la retina, 314
    limítrofes de la duramadre craneal, 126
  epitelial de la luz del aparato digestivo, 238
  espumosa, 132
  de fibras nerviosas ópticas de la retina, 314
  fibrosa, 92
    externa
      del cartílago, 76
      del periostio, 78, 82
  funcional uterina, 278
  granulosa de la corteza cerebelosa, 130
  de hidratación, 78
  luminal de glándulas sudoríparas ecrinas, 212
  meníngea, duramadre craneal, 126
  molecular de la corteza cerebelosa, 130
  muscular
    externa
      del apéndice, 248
      esofágica, 238
      gástrica, 240, 242
      del intestino
delgado, 244
grueso, 248
      de luz del aparato digestivo, 238
    del oviducto, 278
    de la mucosa
      del aparato digestivo, 238
      del apéndice, 248
      gástrica, 240, 242
      del intestino
delgado, 244
grueso, 248
    vaginal, 284
  neuronal de la retina, 310
  nuclear
    externa de la retina, 314
    interna de la retina, 314
  odontoblástica de la pulpa dental, 230
  papilar de la dermis, 207t, 210
  perióstica de la duramadre craneal, 126
  pigmentada de la retina, 310
  plexiforme
    externa de la retina, 314
    interna de la retina, 314
  reticular de la dermis, 207t, 210
  subendocárdica, 162
Capa/membrana sinovial, 92
Capacitación de espermatozoides, 278
Caperuza
  del cráneo, 82
  del microtúbulo, 22
Capilares, 152, 156–158, 157f
  continuos, 94, 128, 156
  fenestrados, 156
  histofisiología, 158, 159f
  irrigación, regulación, 158, 159f
  linfáticos, 166, 167f
  sinusoidales, 156, 200
Cápsula
  articular, 92
  del cristalino, 308
  pericelular, 76
Cara(s)
  cis, aparato de Golgi, 16
  intermedias, aparato de Golgi, 16
  trans, aparato de Golgi, 16
Cara E, 8, 9f
Cara P, 8, 9f
Carbaminohemoglobina, 134
Carcinoma(s), 57c
  adenocarcinoma, 57c
  células
    basales, piel, 211c
    escamosas
      de la cavidad bucal, 232c
      de piel, 211c
    de transición renal, 270c
  pulmonar, 229c
Cardiodilatina, 162
Cardionatrina, 162
Cardiopatía
  coronaria, 165c
  reumática, 163c
Cargo, 16
Cariocinesis, 36
Carioplasma, 8
Cartílago, 74–76, 75f, 75t
  articular, 74, 75f, 75t, 92
    condrocitos, 76c
    efectos de hormonas, 76, 77t
    histogenia y crecimiento, 76, 77f, 77t
    matriz, 76
  condrocitos, 76c
  efectos de hormonas, 76, 77t
  elástico, 74, 75f, 75t
  hialino (articular), 74, 75f, 75t, 92
    condrocitos, 76c
    efectos de hormonas, 76, 77t
    histogenia y crecimiento, 76, 77f, 77t
    matriz, 76
  histogenia y crecimiento, 76, 77f, 77t
  matriz, 76
Caspasas, 38
Catalasa
  de hepatocitos, 256
  en peroxisomas, 18
Cataratas, 309c
Catástrofe, 22
Catecolaminas, 200, 203t
Catepsina K, 80
Cavéolas, 106
Caveolina, 106
Cavidad
  bucal, 230–236
    dientes, 230–234, 231c, 231f
    labios, 230, 232c, 231f
    lengua, 236, 237f
    paladar, 235
    propiamente dicha, 230
  medular, 78, 82
  nasal, 218
    histofisiología, 220
  pericárdica, 164
  pleural, 228
  pulpar del diente, 230
  de resorción, 90
  timpánica, 318, 319f
CD9, 280
CD95, 175, 178
CDK. *Véase* Cinasa(s) dependientes de ciclinas (CDK).
Célula(s), 2, 8
  acinares, 252
  adiposas. *Véase* Adipocitos.
  de almacenamiento de lípidos, 256
  alveolares, tipo I, 226
  amadrinas de retina, 314
  APUD, 60
  argentafines, 60
  argirófilas, 60
basales
  de corpúsculos gustativos, 236
  del epidídimo, 296
  del epitelio
    olfatorio, 218
    respiratorio, 222
  de la vesículas seminales, 298
caliciformes
  del epitelio traqueal, 222, 223f
  como glándulas exocrinas unicelulares, 58, 59f
  del intestino delgado, 244
centroacinares, 252
en cepillo del epitelio respiratorio, 222
ciliadas
  endometriales, 278
  del oviducto, 278
cilíndricas
  ciliadas del epitelio respiratorio, 222
  de la vesículas seminales, 298
cimógenas, 240
citoesqueleto, 22–24, 23f, 25f
claras, 196
  de glándulas sudoríparas ecrinas, 212, 213f
  de la vesícula biliar, 258
condrógenas, 76, 78, 90
de cromafines, 200
deciduales (reacción) endometriales, 278, 280
dendríticas, 182c
  foliculares, 182c
    de ganglios linfáticos, 183
  de ganglios linfáticos, 183
  interdigitantes
    esplénicas, 185
    en zona marginal esplénica, 185
  migratorias de ganglios linfáticos, 183, 182c
  del timo, 180
diana, 10, 58
diploides, 280
efectoras, 170
endoteliales
  de ganglios linfáticos, 183
  de glomérulo, 266
ependimarias, 114, 126
espermatogénicas, 288–290, 289f
estromales ováricas, 272
externas del pelo, 320
foliculares, 272, 276
foliculoestrelladas, 190
ganglionares de la retina, 314
de ganglios simpáticos, 200
germinales primitivas, 272
gigantes de cuerpo extraño, 68, 136
globosas del epitelio olfatorio, 218
de glomo, 154
de gránulo pequeño del epitelio respiratorio, 222
de la granulosa(s), 256, 274, 276
  del cúmulo, 274
hepáticas estrelladas, 256
horizontales de la retina, 314
inclusiones, 22
de insuficiencia cardíaca, 229c
intercaladas de túbulos colectores, 264
interdentales, 320
intermedias de los corpúsculos gustativos, 236
internas del pelo, 320
interplexiformes, 314
intersticiales
  de glándula pineal, 202
  ováricas, 272
ligeras
  de corpúsculos gustativos, 236
  del oído interno, 320
linfoides, interacción, 176
de luteína de la teca, 276
madre, 136, 144, 145t, 146–148, 147f

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Célula(s) *(cont.)*
hematopoyéticas
multipotenciales (CMHM), 146, 148
pluripotenciales (CMHP), 146–148, 147f
neuronales, 131c
de membrana granulosa, 274
de memoria, 170
mesangiales
extraglomerulares, 264
intraglomerulares, 262
mesenquimatosas, 62, 70
microgliales, 112
de micropliegues, intestino delgado, 244
mioepiteliales
de glándulas
mamarias, 284
salivales, 60, 250
sudoríparas ecrinas, 60, 212, 213f
mitrales, olfato, 220
mucoides de glándulas sudoríparas ecrinas, 212
mucosas
del cuello, 240
de glándulas salivales, 250
de músculo liso arterial, 152
neuroepiteliales del oído interno, 320, 321f
de la neuroglía, 108, 112–114, 113f, 115f
nulas, 136
olfatorias, 218
oscuras
de corpúsculos gustativos, 236
de glándulas sudoríparas ecrinas, 212, 213f
del oído interno, 320
osteógenas, 78
osteoprogenitoras, 76, 78, 88, 90
oxífilas, 198
oxínticas, 240
parafoliculares, 196
parietales, 240
peg, 278
pilosas del oído interno, 320, 321f
plasmáticas, 68, 69f, 136, 170, 176, 183, 182c
en zona marginal esplénica, 185
de polvo, 226
precursoras, 144, 145t, 146
presentadoras de antígenos (CPA)
como células dendríticas migratorias, 182c
macrófagos, 68, 136
tipos, 176
en zona marginal esplénica, 185
principales, 198, 240, 264
del epidídimo, 296
progenitoras, 144, 145t, 146
regenerativas, 240
de capilares, 156
gástricas, 240
del intestino delgado, 244
reticulares
adventicia, 142
del bazo, 185
epiteliales, 180
medulares, 180
estrelladas
esplénicas, 185
de ganglios linfáticos, 183
de ganglios linfáticos, 183
del revestimiento
de hueso, 78
sinusoidal, 256
superficial gástrico, 240
satélite, 94
secretoras no ciliadas endometriales, 278
de señalización, 10, 58
septales, 226, 227f
serosas
del epitelio respiratorio, 222
de glándulas salivales, 250
del sistema neuroendocrino difuso (SNED), 60, 188
del epitelio respiratorio, 222
gástricas, 240, 242
del intestino delgado, 244, 259
superficiales de absorción, intestino delgado, 244
sustentaculares del epitelio olfatorio, 218
de tipo I
de corpúsculos gustativos, 236
de cuerpo carotídeo, 154
de tipo II
de corpúsculos gustativos, 236
de cuerpo carotídeo, 154
de tipo III de corpúsculos gustativos, 236
de tipo IV de corpúsculos gustativos, 236
de tipo A
en capa sinovial de articulaciones de diartrosis, 92
de túbulos colectores, 264
de tipo B
en capa sinovial de articulaciones de diartrosis, 92
de túbulos colectores, 264
trabeculares de la aracnoides, 126
transformadas por virus, destrucción por linfocitos T_H, 178, 177f
de la vaina, 154
vírgenes, 170
yuxtaglomerulares, 264, 268
Células C, 196
Células $CR7^+$, 172
Células $CR7^-$, 172
Células L, 71c
Células M
intestino delgado, 244
tejido linfoide asociado a mucosas, 185
Células P/D1, 71c
Células SNED. *Véase* Célula(s) del sistema neuroendocrino difuso (SNED).
Cemento, 231, 233
acelular, 231
celular, 231
Cementoblastos, 231, 233
Cementocitos, 231
Cementoclastos, 231
Centríolos, 9f, 22, 23f, 36
Centro
del apetito, 71c
fibrilar de tinción pálida, 32
vasomotor, 154–156
Centroblastos, 183
Centrocitos, 183
Centrómeros, 36
Centros
de condrificación, 76
germinales
de ganglios linfáticos, 183, 182c
en la pulpa blanca esplénica, 185
organizadores de microtúbulos (COMT), 22, 36
de osificación, 84, 86, 86t
primarios, 84, 86, 86t
secundarios, 86, 86t
Centrosomas, 22, 36
Cerebelo, 130
Cerumen, 316
CFU-basófilos, 146
CFU-E, 146
CFU-eosinófilos, 146
CFU-G, 146
CFU-GM, 146, 150
CFU-linf. *Véase* Unidad formadora de colonias de linfocitos (CFU-linf).
CFU-M, 146, 150
CFU-Meg, 146, 150
Choque anafiláctico, 70c
Cicatrices gliales, 131c
Ciclasa de adenilato, 66
Ciclinas G1, 34
Ciclinas G1/S, 34
Ciclinas M, 34
Ciclinas S, 34
Ciclo
celular, 34–38, 35f
apoptosis, 38
menstrual, 280, 281f
fase
lútea, 280, 282
menstrual, 280
secretora, 280, 282
Cigoteno, 38
Cigoto, 280, 281f
Cilio(s), 50, 51f
movimiento, 52
primarios, 52
retinales, 312
Cinasa(s)
de la cadena ligera de la miosina (MLCK), 106
dependientes de ciclinas (CDK), 34
Cinasa A, 12
Cinesina, 22
Cinetocoros, 36
Circunvoluciones, 128
Cisterna(s), 16
terminales, 96, 97f
Cistinuria, 11c
Citocinas, 58
hematopoyesis, 144
origen y funciones, 174t
sistema inmunitario innato, 168
Citocinesis, 36, 37f, 150
Citoesqueleto, 22–24, 23f, 25f
Citomorfosis, 205
Citoplasma, 8
Citoquímica, 4
Citotrofoblasto, 282
Clatrina, 16
Claudinas, 54, 114
CLIP. *Véase* Proteína(s) invariante asociada a clase II (CLIP).
Clones, 170, 182c
Cloruro gástrico, 242
Clostridium botulinum, 119c
Clostridium tetani, 101c
CMHM. *Véase* Célula(s) madre hematopoyéticas multipotenciales (CMHM).
CMHP. *Véase* Célula(s) madre hematopoyéticas pluripotenciales (CMHP).
CoA. *Véase* Acetil-coenzima A (CoA).
Coagulación, 132
pulpa roja esplénica, 185
Coágulos sanguíneos, 140
Coanas, 218
Coatómero I (COP I), 16
Coatómero II (COP II), 16
Cóclea, 318
Codones, 14
de interrupción, 14
Cofilina, 24
Cohesina, 36
Colágeno(s), 42
adhesión plaquetaria, 140
asociados a fibrillas, 42, 43f
del bazo, 183
formadores de redes, 42, 44
síntesis, 44, 45f
tipo I, 63t, 72
tipo II, 63t, 76
síntesis por capilares, 158
tipo III, 63t, 70, 72
tipo IV, 46, 47f, 56, 63t
síntesis por capilares, 158
tipo *Véase* 63t
síntesis por capilares, 158
tipo VII, 63t
Colangiolos, 258
Colchicina, 35c
Colecistocinina, 242
secreción por duodeno, 259
Coledocolitiasis, 259c

Colelitiasis, 259c
Cólera, 249c
Colículo seminal, 296
Colitis colagenosa, 43c
Color del pelo, 214
Columnas anales, 248
Compartimento
  hematopoyético, 142
  subosteoclástico, 80
Complejo(s)
  afadina-nectina, 54
  de agrecano, 76, 78
  de ataque a membrana, 168
  epítopo-MHC II, 178
  hormona-receptor, 188
  MHC propias-epítopos propios, 180
  del poro nuclear, 26, 27f
  sinaptonémicos, 38
  tubulovesicular (CTV), 16
  de unión, 52, 53f, 55f, 57f
Complejo TCR, 172
Complemento, 168
Componentes
  aferentes del sistema nervioso periférico, 108
  eferentes del sistema nervioso periférico, 108
  motores del sistema nervioso periférico, 108
  sensoriales del sistema nervioso periférico, 108
Compuerta(s), 10
  de inactivación, 116
COMT. *Véase* Centros organizadores de microtúbulos (COMT).
Concreciones prostáticas, 298
Condroblastos, 74, 76
Condrocitos, 74, 76, 76c
Condroitina sulfato, 66, 69t
Condroitina, 4-sulfato, 41t
Condroitina, 6-sulfato, 41t
Condronectina, 42, 62, 76
Conducción
  continua, 122
  saltatoria, 122
Conductillos
  eferentes, 286, 296, 297t
  terminales, 284
Conducto(s)
  alveolares, 226, 227f
  biliar(es), 246, 258, 259f
    común, 258
  coclear, 320
  deferente, 286, 296, 297t
  endolinfático, 318–320
  epididimario, 296
  estriados de glándulas salivales, 250
  extratesticulares, 296, 297f, 297t
  eyaculador, 296, 297t
  galactífero, 284
  genitales masculinos, 296, 297f, 297t
  hepáticos, 258
  intercalados
    de glándulas salivales, 250
    pancreáticos, 252
  interlobulares pancreáticos, 252
  intratesticulares, 296, 297f, 297t
  linfático(s), 166
    derecho, 166
  müllerianos, 273c
  nasolagrimal, 316
  ováricos, 276, 278, 279f
  pancreático, 246, 258
    principal, 252
  paramesonéfricos, 273c
  quístico, 258
  semicirculares, 318, 320, 321f, 322
  torácico, 166
Conexinas, 56
Conexones, 56, 57f
Conjuntiva, 316
  bulbar, 316
  palpebral, 316
Conjuntivitis, 317c
Conos retinianos, 312, 313f, 314, 315f
Contracciones de propulsión, 246
Control del peso
  a corto plazo, 71c
  a largo plazo, 71c
COP I. *Véase* Coatómero I (COP I).
COP II. *Véase* Coatómero II (COP II).
Copa óptica, 310
Corazón, 162, 164, 163f, 165f
  esqueleto fibroso, 162
Cordones
  esplénicos, 185
  hematopoyéticos, 142
  medulares de ganglios linfáticos, 173, 182c
  sexuales primitivos, 272
Corion, 282
  frondoso, 282
  liso, 282
Córnea, 306
Coroides, 308
Corona
  del diente, 230
  de ganglios linfáticos, 183
  radiada, 274
Corpúsculo(s)
  gustativos, 236, 237f
  renal, 260
  tímicos, 180
Cortes
  en microscopia óptica, 2
  microscópicos, interpretación, 4, 5f
Corteza
  cerebelosa, 130
  cerebral, 128, 129t
  suprarrenal, 200, 201f, 203t
  de tallo del pelo, 214
  tímica, 179
Corti, órgano, 320, 323f
Corticosterona, 200, 203t
Corticotropina, 190
Cortisol, 200, 203t
Costámero, 96
Cowper, glándulas, 298
COX-2. *Véase* Enzimas de ciclooxigenasa 2 (COX-2).
CPA. *Véase* Célula(s) presentadoras de antígenos (CPA).
CRE. *Véase* Elementos de respuesta a AMPc.
Creatina cinasa, 96, 105c
Crecimiento
  aposicional, 76
  intersticial, 76
Cresta(s)
  ampulares, 320, 322
  neural, 108
Cretinismo, 199c
Criptas
  amigdalinas, 186
  gástricas (fovéolas), 240
Criptorquidia, 287c
Crisis de miastenia, 103c
Cristales, 22
  de carbonato cálcico, oído interno, 320
  de hidroxiapatita, 78
Cristalinas, 308
  α β–cristalina, 96
Cristalino del ojo, 308, 309f
  ligamentos suspensores, 308
Crohn, enfermedad, 249c
Cromátidas hermanas, 36
Cromatina, 28–32, 29f
  asociada al nucléolo, 32
Cromatólisis, 130
Cromófilos, 190
Cromófobos, 190
Cromosomas, 28, 29f
  sexuales, 28
  X segundos, 138
CSF-1, 90, 92
  sistema inmunitario innato, 168
CSF-G. *Véase* Factor(es) estimulador de colonias de granulocitos (CSF-G).
CSF-GM. *Véase* Factor(es) estimulador de colonias granulocitos-macrófagos (CSF-GM).
CSF-M. *Véase* Factor(es) estimulador de colonias de monocitos (CSF-M).
CTV. *Véase* Complejo(s) tubulovesicular (CTV).
Cubierta de músculo liso, vesícula biliar, 258
Cuello
  del diente, 230
  uterino, 278
Cuerpo(s)
  amiláceos, 298
  aórticos, 154
  apoptósicos, 38
  arenáceos, 202
  basales, 22, 52, 53f
  blanco, 276
  carotídeo, 154
  cavernosos, 300, 303f
  celulares de neuronas motoras posganglionares, 124
  ciliar, 308
  densos, 106, 107f
  eréctiles del pene, 284, 300, 301f
  esponjoso, 300
    uretra, 300
  hemorrágico, 276
  hialoideo, 310
  laminares, 226
  lúteo, 276, 277f
    del embarazo, 276
  medio, 36
  neuroepiteliales pulmonares, 222
  polares, primeros, 276
  residuales, 18
  tumefactos, 221c
  vítreo, 310
Cúmulo ooforo, 274
Cúpula, 320, 322
Cushing, síndrome, 201c
Cutícula
  del pelo, 214
  de uñas, 216, 217f
  de vaina interna de la raíz, 214

Daño alveolar, 235c
Decidua
  basal, 282, 283f
  capsular, 282
  parietal, 282
Decorina, 40
Defensinas, 168
  del intestino delgado, 244, 245c
Deficiencia de adhesión leucocitaria I, 139c
Degeneración
  macular, 315c
  transneuronal, 130
  walleriana, 130
Deleción clonal, 170, 180
Dentición permanente, 230
Dentina, 230, 232
  radicular, 233
Depósitos lipídicos hepatocitos, 256
Dermatano sulfato, 41t
Dermatoglifos, 204
Dermis, 204, 210
Descemet, membrana, 306
Deshidratación, microscopia óptica, 2
Deshidroepiandrosterona, 200, 203t
Desmina, 96, 106, 156
  unión, 24
Desmocolina, 54
Desmogleína, 54
Desmoplaquinas, 54
Desmosomas, 52, 53f, 54, 55f, 57f
Desoxicorticosterona, 200, 203t
Desoxihemoglobina, 134

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Despolarización, 116–118
Despolimerización, 36
Desprendimiento de retina, 311c
Detumescencia, 302, 303f
α-dextrinasa, 246
Diabetes
  insípida, 192c
  mellitus, 253c
    tipo, 1, 253c
    tipo, 2, 253c
Diacinesis, 38
Diáfisis, 82
Diapédesis, 136, 138, 158
Diarrea, 239c
  aguda, 239c
  crónica, 239c
Diente(s), 230–234, 231f
  cambios relacionados con la edad, 231c
  deciduos, 230
  estructuras asociadas, 234, 234f
  germinal, 232
  odontogenia previa a la etapa de campana, 233, 233f
  permanentes, 230
Difosfato de adenosina (ADP), plaquetas, 140
2,3-difosfoglicerato, 134
DiGeorge, síndrome, 181
Digestión, 246
Dímeros de IgA, 250
Dineína, 22, 36
Dióxido de carbono
  liberación por eritrocitos, 134
  suministro, 218
  transporte por eritrocitos, 134
Díploe, 82
Diploteno, 38
Disco(s)
  intercalados, 104, 105f
  Z (línea), 94, 97f
Disfagia, 239c
Disfunción eréctil, 303c
Displasia fibromuscular, 266c
Disposición helicoidal, 82–84
Disse, espacio perisinusoidal, 256
Distrofina, 46, 96
Distroglucanos, 46
DIT. *Véase* Tirosina diyodada (DIT).
División vestibular del nervio vestibulococlear, 320, 321f
Dobletes, axonemas, 50
Dolicol fosfato, 12
Dominio(s)
  apical de células epiteliales, 50, 51f
  basolateral, 52–56
    de células epiteliales, 52–56
    especializaciones
      de la membrana lateral, 52–56, 53f, 55f
      de la superficie basal, 56, 57f
    de hepatocitos, 256
  de células epiteliales, 50
  sinusoidales, 256, 257f
Dopamina, 121t
Down, síndrome, 39c
Ductus reuniens, 318–320
Duramadre, 82, 126, 127f
  craneana, 126
  raquídea, 126

ECP. *Véase* Proteína(s) catiónica de eosinófilos (ECP).
Ectodermo, 48
Edema
  mecanismo, 70c
  permeabilidad capilar, 158
EEE. *Véase* Epitelio del esmalte externo (EEE).
Efectos
  autocrinos, 58
  endocrinos, 58
  paracrinos, 58
Eferencia inhibidora, células de Purkinje, 130
EGF. *Véase* Factor(es) de crecimiento epidérmico (EGF).
Ehlers-Danlos, síndrome, 63c
EIE. *Véase* Epitelio interno del esmalte (EIE).
Ejecutor, 38
Elastina, 44, 45f, 62
Elastosis solar, 45c
Electrones
  retrodispersos, 7
  secundarios, 7
Eleidina, 206
Elementos
  formes de la sangre, 132–140, 133f
  de respuesta a AMPc, 12
Embarazo, cuerpo lúteo, 276
Embrioblastos, 282
Eminencia mediana de la neurohipófisis, 192, 193f
Enamelinas, 230
Enanismo, 89c
Encefalinas, 121t
Encefalomiopatía mitocondrial, 21c
Encías, 234, 234f
Endocardio, 162–164
Endocitosis, 18, 19f
  mediada por receptores, 282
Endodermo, 48
Endolinfa, 322
Endolisosomas, 18, 19f
Endometrio, 278
  implantación, 282
  uterino, implantación, 282
Endometritis, aguda, 279c
Endomisio, 94, 95f
Endomitosis, 150
Endoneuro, 120, 123f
β-endorfina, 190
Endorfinas, 121t
Endosomas, 18, 19f
  de reciclaje, 18
  tardíos, 18
  tempranos, 18
Endostio, 78, 84
Endotelina, 140
Endotelio
  arterial, 152
  córneo, 306
Enfermedad
  de cambio mínimo, 262c
  hemorrágica del neonato, 141c
  pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 226c
Enlaces cruzados de desmosina, 44
Entactina, 42, 46
Enterocinasas, 246
  del intestino delgado, 244
Entrada de laringe, 220
Entramado cortical, 320
Entrepaño óseo del paladar, 235
Envoltura
  de clatrina, 118
  nuclear, 8, 9f, 26–28, 27f
Enzima(s)
  calcificación ósea, 88
  de ciclooxigenasa 2 (COX-2), 268
  convertidora de angiotensina, 268
    presión arterial, 156
    síntesis por capilares, 158
  hidrolíticas, 140
  pancreáticas, 252
  síntesis por capilares, 158
Eosinófilos, 70, 137t, 138
Epicardio, 162, 164
Epidermis, 204–208, 205t
  capas, 206, 207t, 209f
  como defensa, 168
  no queratinocitos, 208, 209f
  queratinocitos, 204, 205f
Epidermólisis ampollosa, 207c
Epidídimo, 286, 296, 297t
Epífisis, 82
Epiglotis, 220
Epilepsia, 109c
  mioclonía, 21c
Epimisio, 94, 95f
Epineuro, 120, 123f
Epistaxis, 221c
Epitelio
  cilíndrico, 49f, 49t
    seudoestratificado, 49f, 49t
      ciliado de la laringe, 220
    simple cervicouterino, 278
  córneo, 306
  cúbico, 49f, 49t
  como defensa, 168
  escamoso, 49f, 49t
    estratificado
      cavidad bucal, 230
      no queratinizado de la laringe, 220
  del esmalte externo (EEE), 233
  estratificado, 48, 49t
  gástrico, 240
  germinal
    ovárico, 272
    de túbulos seminíferos, 288
  interno del esmalte (EIE), 232
  laríngeo
    cilíndrico seudoestratificado ciliado, 220
    escamoso estratificado no queratinizado, 220
  no queratinizado escamoso estratificado
    vaginal, 284
  olfatorio, 220, 221f
    células
      basales, 218
      globosas, 218
      sustentaculares, 218
  pigmentado, retina, 312, 313f
  queratinizado, 49f, 49t
  respiratorio, 222, 223f
  seminífero, 286
    ciclo, 292–294, 293f
    germinal, 288
  seudoestratificado
    cilíndrico, 49f, 49t
    estereociliado, epidídimo, 296
  simple, 48, 49t
  subcapsular, cristalino, 308
  de transición, 49f, 49t
    de cálices renales, 270
    ureteral, 270
  de unión gingival, 235
  ureteral, 270
Epítopos, 18, 136, 171, 175
EPOC. *Véase* Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
Eponiquio, 216
Eritroblastos, 144
  basófilos, 150t
  ortocromatófilos, 150t
  procromatófilos, 150t
Eritroblastosis fetal, 135c
Eritrocitos, 132, 134, 144, 150t
  membrana celular, 134, 135f, 135t
  transporte de dióxido de carbono y oxígeno, 134, 135t
Eritropoyesis, 150, 150t
Eritropoyetina, 148, 149t, 266
Eritroqueratodermia variable, 57c
Escamas, 206
Escherichia coli, infecciones del tracto urinario, 270c
Esclerosis
  glomerular segmentaría focal asociada a la heroína, 262c
  hialina central, 43c
  múltiple, 115c
Esclerótica, 306
Escorbuto, 45c, 93c

Esferocitosis hereditaria, 135c
Esfingomielina, 114
Esfínter(es)
  anal, 248
    externo, 248
  pilórico, 240
  vaginal, 284
Esmalte, 230, 233
  cambios relacionados con la edad, 232c
Esófago, 238
Espacio(s)
  epidural, 126
  extracelular, 114
  intercrestal, 20, 21f
  intermembrana, 20, 21f
  de la matriz, 20, 21f
  periaxial, 102
  periosteocíticos, 79
  subaracnoideo, 126
  subdural, 127c
  urinario, 260
Espermátidas, 290
Espermatocitogenia, 288
Espermatocitos, 288
  primarios, 290
  secundarios, 290
Espermatogenia, 292, 293f
Espermatozoide, 290, 291f
  capacitación, 278
  cola, 290, 291f
Espermiación, 288
Espermiogenia, 290
Espículas, 82
Espina bífida, 109c
  anterior, 109c
Espliceosomas, 30
Espongiocitos, 200
Esponjosa, 234
Estallido respiratorio, 138
Estátor de sintetasa de ATP, 20
Esteatohepatitis, 259c
  no alcohólica, 259c
Esteatosis hepática, 259c
Estereocilios, 50, 320, 322
Esterilidad masculina, 301c
Estigma, cápsula ovárica, 276
Estimulación encefálica profunda, 121c
Estómago, 240–242, 241f
  anatomopatología, 242, 243f
  glándulas fúndicas, composición celular, 240–242, 241f
Estradiol, 274, 276
Estrato
  basal, 206, 207t
  córneo, 206, 207t
  espinoso, 206, 207t
  germinativo, 206, 207t
  granuloso, 206, 207t
  intermedio, 233
  lúcido, 206, 207t
  vascular, 278
Estreñimiento, 239c
Estribo, 318
Estrógenos
  acné, 215c
  glándulas mamarias, 284
  reparación ósea, 91c
  secreción por secreción por sincitiotrofoblastos, 282
Estroma, 58, 306
  salival, 250
Estructura(s)
  función, 2
  oculares accesorias, 316
Etapa
  aposicional de la odontogenia, 233
  coronilla de la odontogenia, 232
  de gemación de la odontogenia, 232
  de lactancia, 284
  de morfodiferenciación de la odontogenia, 233
Eucromatina, 28
Exhalación, 228
Exocitosis, 18
  continua, 16
  discontinua, 16
Exones, 30
Expansión clonal, 170
Exportinas, 28, 29f
Exterorreceptores, 304
Extremo
  afilado de microfilamentos, 24
  negativo
    de filamento delgado, 96
    de microfilamentos, 24
    de microtúbulo, 22
  positivo
    de filamento delgado, 96
    de microfilamentos, 24
    de microtúbulo, 22
Eyaculación, 302

Factor(es)
  de acoplamiento a receptores, 66
  activador de plaquetas, 68, 69t
  de células madre, 148, 149t
  de coagulación, 140
  de corte y empalme no RNPnp, 30
  de crecimiento
    del endotelio vascular, 88
    epidérmico (EGF), 204, 232
      humano, 246
    fibroblástico-4 (FGF-4), 232
    hematopoyesis, 144
    hematopoyéticos, 148, 149t
    insulinoides, 92
    tumoral β (TGF-β), 256
  determinante de testículos, 272
  estimulador
    de colonias (CSF), 148, 149t
      de granulocitos (CSF-G), 148, 149t
      de granulocitos-macrófagos (CSF-GM), 148, 149t
      de monocitos (CSF-M), 78, 80, 148, 149t
receptores, 80
    de osteoclastos, 79, 92, 198
  inhibidor, meiosis, 272
  intrínseco gástrico, 240
  liberador de prolactina, 190
  natriurético
    auricular, 104
    cerebral, 158
  de necrosis tumoral, 90, 92, 138
  de necrosis tumoral-α (TNF-α), 68
    cuerpo lúteo, 276
    del intestino delgado, 244
    origen y funciones, 174t
  plaquetario, 3, 140
  quimiotáctico
    de eosinófilos, 66, 68, 69t
    de neutrófilos, 66, 68, 69t
  de transcripción Cbfa1, 84, 88
  de transcripción Runx2, 84, 88
  transformador del crecimiento, 204
  transformador del crecimiento-β (TGF-β), 78, 90, 92
Factor XIII, 140
$FADH_2$, 20
Fagocitosis, 18
  por monocitos, 136
  por neutrófilos, 138
Fagosomas, 18
Falopio, trompas, 276, 278, 279f
Fanconi, síndrome, 269c
Faringe bucal, amígdalas, 186
Fascia
  adherente, 54
  oclusiva, 156
  superficial, 204
Fascículos, 94, 120
Fase
  acrosómica, espermiogenia, 290
  anágena del crecimiento del pelo, 214
  de capuchón de espermiogenia, 290
  catágena del crecimiento del pelo, 214
  esplénica de la hematopoyesis, 144
  folicular del ciclo menstrual, 280
  hepática de la hematopoyesis, 144
  de histodiferenciación de la odontogenia, 233
  luteínica del ciclo menstrual, 280, 282
  de maduración de la espermiogenia, 290
  de médula ósea, hematopoyesis, 144
  mesoblástica de la hematopoyesis, 144
  mieloide de la hematopoyesis, 144
  proliferativa del ciclo menstrual, 280
  secretora del ciclo menstrual, 280, 282
  telógena del crecimiento del pelo, 214
Fase G0, 34
Fase G1 *(gap)*, 34, 35f
Fase G2, 34, 35f
Fase S (sintética), 34, 35f
  de la meiosis, 38, 39f
Fecundación, 280, 281f
Fertilidad, hombre, 287c, 301c
FGF-4. *Véase* Factor(es) de crecimiento fibroblástico-4 (FGF-4).
Fibras
  amarillas, 44, 45f
  blancas, 42, 94
  de colágeno, 62, 63t
  del cristalino, 308
  elásticas, 44, 45f, 62
  intermedias, 94
  musculares, 94
    de la bolsa nuclear, 102
    de la cadena nuclear, 102
    dinámicas, 102
    estáticas, 102
    extrafusales, 102
    intrafusales, 102
  nerviosas
    aferentes, 120
    eferentes, 120
    estáticas, 102, 103f
    del grupo Ia, 102, 103f
    del grupo II, 102, 103f
    con terminaciones sensoriales dinámicas, 102, 103f
  nerviosas Ia, 102, 103f
  reticulares, 44, 70, 106
    en pulpa roja esplénica, 185
  rojas, 94
  de tipo A, 122t
  de tipo B, 122t
  de tipo C, 122t
  de la zónula, 308
Fibrilina, 44
Fibrina, 140
Fibrinógeno, 140
Fibroblastos, 64, 64c, 65f, 94
  activos, 64
  inactivos, 64
Fibrocartílago, 74, 74c, 75f, 75t
Fibrodisplasia, 266c
Fibronectina, 42, 62
  síntesis por capilares, 158
Fijación, microscopia óptica, 2
Filagrinas, 24
Filamentos
  de anclaje linfáticos, 166
  delgados, 22–24, 23f, 25f, 98, 99f
    del músculo liso, 106
  gruesos, 98, 99f
    del músculo liso, 106
  intermedios, 22–24, 23f, 25f, 54
    de queratina, 56
  de queratina, 206, 214
Filopodios tiroideos, 196
Fimbrias, 278
Fimbrina, 24, 50, 320
Flagelos, 52
5-fluorouracilo, 35c

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Folículo(s)
antrales, 275f, 275t
atrésicos, 276
dominante ovárico, 274
linfoides, 185
maduros, ováricos, 274
ováricos, 272, 274, 275f, 275t
atresia, 274
atrésicos, 276
dependientes de FSH, 276
primordiales, 272
pilosos, 214
primarios, 272, 274, 275t
multilaminares, 274, 275f, 275t
ováricos, 274, 275f, 275t
unilaminares, 274, 275t
secundarios, ováricos, 275f, 275t
Foliculostatina, 274
Folistatina, 274
Folitropina (FSH), 190
efectos fisiológicos, 194t
folículos
dependientes, 276
ováricos, 274
testículos, 294
Fontanelas, 84
Formación
de hueso endocondral, 74, 84–88, 84t, 87f, 89f, 90
ósea intramembranosa, 74, 84, 85f
Fosfatasa
alcalina, osteoblastos, 80c
de creatina, 96
de miosina, 106
Fosfolipasa A2, 66
Fosfolipoproteínas, 20
Fosforilación oxidativa, 20
Fóvea central, 310
Fovéolas, 240
Fragmento
Fc, 171
Fab, 171
FSH. *Véase* Folitropina (FSH).
Fuerza
de filtración, 266
motriz de protones, 20
Función
coclear, 322, 323f
estructura, 2
vestibular del oído, 322
Fundus, estómago, 240

GABA. *Véase* Ácido(s) gamma-aminobutírico (GABA).
GAG. *Véase* Glucosaminoglucanos (GAG).
GALT. *Véase* Tejido(s) linfoide asociado al intestino (GALT).
Ganglios, 124, 125f
autónomos, 124
linfáticos, 166, 168, 181, 182c, 181f
raíz dorsal, 124
sensorial, 124
Gas intestinal, 249c
Gastrina, 242, 252, 253t
síntesis de ácido clorhídrico, 242
Gelatinasa, 138
Gelsolina, 24
Gen *SRY*, 272
Genitales externos
femeninos, 284, 285f
masculinos, 300–302, 301f
Genoma, 28
Giemsa, tinción, 3t, 133
Gigantismo hipofisario, 89c
Glande
del clítoris, 284, 285f
del pene, 300, 302
Glándula(s), 58–60, 188
bulbouretrales, 298
cardíacas esofágicas, 238
ceruminosas, 316
cervicales, 278
duodenales, 246
endocrinas, 58, 60, 58–60, 59f
sistema neuroendocrino difuso, 60
esofágicas propiamente dichas, 238
exocrinas, 58–60, 59f
acinares, 60, 61f
alveolares, 60, 61f
foliculares, 60
multicelulares, 58, 60, 61f
compuestas, 60
simples, 60
tubulares, 60, 61f
unicelulares, 58, 59f
extramurales, 250
fúndicas, composición celular, 240–242, 241f
gástricas, 240
genitales accesorias, masculinas, 298, 299f
holocrinas, 212
del intestino delgado, 246
intramurales, 250
lacrimales, 316
mamarias, 284, 285f
multicelulares, 58, 60, 61f
paratiroideas, 196, 197f, 198, 199f, 203t
parótidas, 251
perianales, 248
de la piel, 212, 213f
pineal (cuerpo), 202, 203t
salivales
mayores, 250, 251f
menores, 230
mucosas, 234
posteriores, 186
sebáceas, 212, 213f
sistema neuroendocrino difuso, 60
sublinguales, 251
submandibulares, 251
sudoríparas
apocrinas, 212
ecrinas, 212, 213f
suprarrenales, 200, 201f
tiroides, 196, 197f, 203t
tubulares
enroscadas, sencillas, 212
espirales simples, 212
tubuloalveolares
exocrinas, 60, 61f
glándula mamaria como, 284
unicelulares, 58, 59f
uterinas, 278
Glaucoma, 307c
Glía limitante perivascular, 128
Glicerofosfocolina, 296
Glicerol, 66
Glicoforina A, 134
Glisson, cápsula, 254
Globina, 134
Globo ocular, 306, 307f
Globulinas, plasma, 133t
Glóbulos blancos (leucocitos), 136–138, 137t, 144
basófilos, 137t, 138
eosinófilos, 137t, 138
linfocitos, 136, 137t
monocitos, 136, 137t
neutrófilos, 137t, 138, 139f
Glomérulo
en bulbo olfatorio, 220
renal, 260
Glomerulonefritis por anticuerpos frente a membrana basal glomerular, 47c
Glucagón, 252, 253t
Glucina, 42, 62, 121t
Glucocáliz, 8
Glucocorticoides, 203t
Glucógeno, 22
de hepatocitos, 256
Glucolípidos, 8
Glucoproteínas, 8, 42, 114
adhesivas, 42, 62, 78
Glucosaminoglucanos (GAG), 40–42, 41t, 62, 74
Glucurónido de bilirrubina, 258
Golgi
aparato (complejo), 9f, 14, 16, 17f, 256
cis, red (RGC), 16
fase de la espermiogenia, 290
órganos tendinosos, 102, 306, 305f
trans, red (RGT), 16
Golpe de fuerza, contracción muscular, 94
Gónadas indiferenciadas, 272
Gonadotropina coriónica humana (hCG), 276
secreción por sincitiotrofoblastos, 282
Goodpasture, síndrome, 47c
Graaf, folículos, 274, 275t
Granulocito(s), 136
Granulocitopoyesis, 150, 151t
Granulómeros, 140
Gránulos
alfa, 140
auriculares, 104
azurófilos, 138
de cimógeno, 250
delta, 140
de envoltura de membrana, 206
específicos, 138
gamma, 140
de intercromatina, 32
lambda, 140
laminares, 206
de la matriz, 20
de pericromatina, 32
de secreción, 9f
secretores, 58
terciarios, 138
vermiformes, 208
Granzimas, 175
Graves, enfermedad, 175c, 199c
Grelina, 71c, 240
Grupos
de fibras principales
gingivales, 234
del ligamento periodontal, 234
hemo, 134
isógenos, 76
GTP, 12
Guillain-Barré, síndrome, 115c

H-E. *Véase* Hematoxilina y eosina (H-E).
Habla, 220
Haces
contráctiles, 24
paralelos, 24
Haemophilus influenzae, halitosis, 235c
Halitosis, 235c
Hassall, corpúsculos, 180
Haustras, colón, 248
Havers
conducto, 82–84, 85f
sistemas de canales, 82–84
Haz auriculoventricular, 162
hCG. *Véase* Gonadotropina coriónica humana (hCG).
HCO_3^-
gástrico, 242
salival, 250
Hebras de fusión, 54
Helicotrema, 320
Hematocrito, 132
Hematopoyesis, 78, 132, 142, 144–150, 145t
células, 144, 145t
posnatal, 144
prenatal, 144
Hematoxilina y eosina (H-E), 2, 3t
Hematoxilina-hierro, 3t
Hemidesmosomas, 52, 53f, 55f, 56, 57f
Hemoglobina, 134, 135t

Hemopoyesis, 78, 132, 142, 144–150, 145t
  células, 144, 145t
  posnatal, 144
  prenatal, 144
Hemorragia
  nasal, 221c
  subdural, 127c
  de tubo digestivo, 239c
Hendidura(s)
  glótica, 220
  sinápticas, 100, 118, 119f
    primarias, 100
    secundarias, 100
Henle, asa, 260
  rama
    delgada, 262
      ascendente, 268
      descendente, 268
    gruesa
      ascendente, 262, 268
      descendente, 262
Henley, capa, 214
Heparano sulfato, 41t, 46
Heparina, 41t, 66, 69t
Hepatitis alcohólica, 43c
Hepatocitos, 254, 256
  domino basolateral, 256
Hering, canales, 258
Hernia de hiato, 241c
  deslizante, 241c
  paraesofágica, 241c
Herring, cuerpos, 192
Hertwig, raíz, vaina epitelial (VERH), 233
Heterocromatina, 28
Heteroinjertos, 91c
Hialocitos, 310
Hidrocefalia, 129c
  ácido clorhídrico, 240
  producción gástrica, 242
Hidroxilisina, 42
Hidroxiprolina, 42
Hígado, 254–258, 255f
  bilis, 258
  conductos
    biliares, 258
    hepáticos, 258
  funciones, 256
  hepatocitos, 254, 256
  lóbulos
    clásicos, 254
    conceptos, 254, 255f
  regeneración, 256
  sinusoides, 256, 257f
  vesícula biliar, 258
Himen, 284
Hiperparatiroidismo primario, 198c
Hipertermia, esterilidad masculina, 287c
Hipervitaminosis A, desarrollo óseo, 93t
Hipoacusia
  conductora, 323c
  nerviosa, 323c
  neurosensorial, 323c
  no sindrómica, 57c
Hipocalcemia, síndrome de DiGeorge, 181
Hipodermis, 204, 210
Hipófisis, 188–192, 189f, 189t, 191t
  anterior, 188, 189f, 189t, 189, 191f
  hormonas, efectos fisiológicos, 194t
  posterior, 188, 189f, 189t, 189, 192, 193f, 195f
  presión arterial, 156
Hiponiquio, 216
Hipoparatiroidismo, 198c
Hipotálamo, 71c
  hormonas liberadoras, 191t
  núcleos, 192
Hipotiroidismo, 199c
Hipoxia, luteólisis, 276
Hirschsprung, enfermedad, 109c
His, haz, 162
Histamina, 66, 68, 69t
  permeabilidad capilar, 158
Histamina, 2, síntesis de ácido clorhídrico, 242
Histona, 28
Histona H1, 28
Histoquímica, 4
Homoinjertos, 91c
Hormona(s), 188
  adrenocorticótropa (ACTH), 190
    efectos fisiológicos, 194t
  antidiurética, 192
    efectos fisiológicos, 194t
    movimiento de agua y urea fuera y dentro de túbulos colectores, 268
    presión arterial, 156
  antimülleriana, 288
  autocrinas, 240
  clasificación, 188
  corticótropa, 190, 278
  derivadas
    de ácidos grasos, 188
    de aminoácidos, 188
  endocrinas, 240
  esteroideas, 188
  estimuladora
    de células intersticiales
      efectos fisiológicos, 194t
    de melanocitos α (MSH-α), 190
    de la tiroides
      efectos fisiológicos, 194t
      unión, 196
  formación de hueso, 91c, 92, 93t
  gástricas, 240, 242
  gonadótropas, 272
  hipofisarias, efectos fisiológicos, 194t
  que influyen en el cartílago hialino, 76, 77t
  inhibidoras hipofisarias, 190
  liberadoras hipofisarias, 190
  lipótropa, 190
  luteinizante (LH), 190
    efectos fisiológicos, 194t
    receptores, 274
    testículos, 294
  neurosecretoras hipotalámicas, 190
  paracrinas, 240
  paratiroidea, 80, 90, 198, 203t
  preproparatiroidea, 198
  proparatiroidea, 198
  proteicas, 188
  unión a receptores, 188
Howship, lagunas, 80
Huellas dactilares, 204
Hueso(s), 78–92
  alveolar propiamente dicho, 234
  amorfo, 82
  articulaciones, 92, 93f
  aspecto macroscópico, 82, 83f
  calcificación, 88
  células, 78–80, 79f, 81f
  compacto, 82
    sistemas laminares, 82–84, 85f
  concentraciones séricas de calcio, 92
  cortos, 82
  efectos de hormonas, 92, 93t
  esponjoso, 82
  formación
    endocondral, 74, 86–88, 86t, 87f, 90
    intramembranoso, 74, 84, 85f, 88
  histogenia, 84–88, 85f
  inmaduro, 82
  intramembranoso subperióstico
    formación, 88
  irregular, 82
  laminar, 82
  largos, 82
  maduro, 82
  plano, 82
  primario (inmaduro, amorfo), 82
  remodelación, 90
  reparación, 90, 91f
  resorción, mecanismo, 80
  secundarios (maduros, laminares), 82
  sesamoideos, 82
  tipos microscópicos, 82–84
Humor acuoso, 308
Huntington, corea, 121c
Husos musculares, 102, 103f, 306, 305f
Huxley
  capa, 214
  teoría del filamento deslizante, 98

ICAM. *Véase* Molécula(s) de adhesión intracelular (ICAM).
IgA, 230
  de superficie, 170
Igs. *Véase* Inmunoglobulinas de superficie (Igs).
IL-1, origen y funciones, 174t
Implantación, 282, 283f
Importinas, 28, 29f
Impulsos nerviosos
  generación y conducción, 116–118, 117f, 119f
  propagación, 116–118
  sinapsis, 118–120, 119f, 119t
Inactivación de canales de Na^+ con compuerta de voltaje, 116
Inclusión(es)
  de células, 22
  para microscopia óptica, 2
Indian hedgehog, 88
Inervación
  motora
    autónoma, 122
    somática, 122
  del músculo esquelético, 100
Inestabilidad dinámica, 22
Infarto(s)
  de miocardio, 105c
  renales, 266c
Infecciones de las vías urinarias (IVU), 270c
Inflamación
  aguda, 136c
  crónica, 136c
Infundíbulo
  de neurohipófisis, 192, 193f
  de trompa de Falopio, 276, 278
Inhalación, 228
Inhibidor de tripsina, 252
Inhibina, 274, 288, 294
Iniciador, 38
Inmunocitoquímica, 4
Inmunógenos, 169
Inmunoglobulinas, 171, 171f, 172t
  de superficie (Igs), 171
Insuficiencia renal, 265c
Insulina, 71c, 252, 253t
Integrinas, 46, 78, 138, 280
  implantación, 282
Integrinas $\alpha_v \beta^3$, 80
Interfase, 34, 35f
Interferón(es)
  IFN-α, origen y funciones, 174t
  IFN-β, origen y funciones, 174t
  IFN-γ, origen y funciones, 174t
  IFN-τ, 92, 149t
    luteólisis, 276
    sistema inmunitario innato, 168
Interleucina(s)
  IL-1, 68, 90, 92, 138
  IL-1α, 204
  IL-2, 148, 149t
    origen y funciones, 174t
  IL-3, 148, 149t
  IL-4, origen y funciones, 174t
  IL-5, 148, 149t
    origen y funciones, 174t
  IL-6, 92, 148, 149t
    origen y funciones, 174t
  IL-7, 148, 149t

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Interleucina(s) *(cont.)*
IL-8, 139c
IL-10, origen y funciones, 174t
IL-11, 148, 149t
sistema inmunitario innato, 168
IL-12, 148, 149t
origen y funciones, 174t
Interneuronas, 112, 126
Interorreceptores, 304
Intersticio
intraperíodo, 114
renal, 266
Intestino
delgado, 242–246, 243f
anatomopatología, 244–246, 245f
características histológicas frecuentes, 244
histopatología, 246, 247f, 247t
motilidad, 246
grueso, 248, 249f
función, 248
Introne, 30
Involucrina, 206
Ión(es)
de calcio, 66
hidrógeno gástrico, 242
movimiento, 242
potasio
gástrico, 242
salival, 250
de sodio
concentración extracelular, 10
salival, 250
Irrigación de lechos capilares, regulación, 158, 159f
Islas
de células hematopoyéticas, 142
sanguíneas, 144
Islotes hematopoyéticos, 142
Isoenzima MB, creatina cinasa, 105c
Istmo, 240
células Ito, 256
del oviducto, 278
IVU. *Véase* Infecciones de las vías urinarias (IVU).

Kearns-Sayre, síndrome, 21c
Kerckring, válvulas, 244
Kiesselbach, área, 221c
Klinefelter, síndrome, 291c
Krause, bulbos terminales, 304, 305f
Kupffer, células, 256

L-selectinas, 138
implantación, 282
Laberinto
membranoso, 318–320, 319f
óseo, 318, 319f
Labios, 230, 231c, 231f
mayores, 284, 285f
menores, 284, 285f
Lactasa, 246
Lactoferrina, 230
Lactógenos, 284
Lagunas
del cemento, 231
condroblastos, 76, 77f
condrocitos, 74
en decidua basal, 282
osteoblastos, 78, 84
osteocitos, 82
en sincitiotrofoblastos, 282
Lámina(s), 82–84, 85f
basal(es)
de capilares, 156
de cápsula de Bowman, 260
de células epiteliales, 46, 56
de matriz extracelular, 46, 47f
de médula ósea, 142
en pulpa roja esplénica, 185
densa, 46, 47f
dental, 232, 233f
elástica
externa arterial, 152
interna arterial, 152
de la lámina propia traqueal, 222
espiral ósea, 318
externa
de células de músculo liso, 106
de membrana
basal de la matriz extracelular, 46
postsináptica, 100
intersticiales, 82–84
lúcida, 46, 47f
del músculo cardíaco, 104
nuclear, 26
propia
de la cavidad nasal, 220
gástrica, 240
del intestino
delgado, 244
grueso, 248
de la luz del aparato digestivo, 238
del oviducto, 278
de la tráquea, 222
vaginal, 284
de la vesícula biliar, 258
reticular, 46, 47f
sucedáneas, 233
de la túnica venosa, 161t
Láminas A, B, y C, 26
Laminina, 42, 46, 56, 62
adhesión plaquetaria, 140
síntesis por capilares, 158
Langerhans
células, 183, 204, 205f, 208
islotes, 188, 252
Lanugo, 214
Laringe, 220
Laringitis, 221c
Lazos sinápticos, 202, 314
LCR. *Véase* Líquido cefalorraquídeo (LCR)
Leche, formación, 284
Lecho(s) capilar(es), 156
irrigación, regulación, 158, 159f
secundario, 190
Leiomiomas, 107c
Leiomiosarcomas, 107c
Lengua, 236, 237f
corpúsculos gustativos, 236, 237f
papilas linguales, 236
raíz, 236
Lente(s)
condensadoras, 3
del objetivo, 3
del ocular, 3
Leptina, 71c
Leptoteno, 38
Leucemia mielógena aguda, 37c
Leucocitos, 70, 132, 136–138, 137t, 144. *Véase también* Glóbulos blancos (leucocitos).
basófilos, 137t, 138
eosinófilos, 137t, 138
linfocitos, 136, 137t
monocitos, 136, 137t
neutrófilos, 137t, 138, 139f
polimorfonucleares, 136, 137t, 138, 139f
Leucotrieno, 70c
Leucotrieno C, 4, 68, 69t
Leucotrieno D, 4, 68, 69t
Leucotrieno E, 4, 68, 69t
Ley de «todo o nada», contracción muscular, 98
Leydig
células intersticiales, 292, 293f
glándulas intersticiales, 286
LFA-1. *Véase* Antígeno(s) asociado a función leucocitaria-1 (LFA-1).
LH. *Véase* Hormona(s) luteinizante (LH).
Lieberkühn, cripta, 244, 248
Ligamento(s)
Periodontal (LPD), 230, 232, 234
vocal, 220
suspensores del cristalino, 308
Ligando(s), 10, 18
de apoptosis, 175, 178
de CD40, 174c
Fas, 178
de osteoprotegerina (OPGL), 90, 92
Limbo, 306, 308
Linaje de linfocitos T, 180
Línea(s)
de cementación, 82–84
densa principal, 114
intraperíodo, 114
pectinada, 248
Línea M, 94, 96, 97f
Linfa, 166
Linfedema, 167c
Linfocitos, 70, 136, 137t
Linfocitos B, 136, 171, 173t
activados, 182c
esplénicos, 185
de memorias, 176, 183, 182c
vírgenes, 146
en zona marginal esplénica, 185
Linfocitos NK, 136, 168
Linfocitos T, 136, 171–174, 173t, 185
citotóxicos, 174
naturales, 175
efectores, 172, 174, 174t
luteólisis, 276
de memoria, 172
centrales (LTMC), 172
efectores (LTME), 172
reguladores, 170, 175
inducibles, 175
naturales, 175
reguladores CD, 170, 175
vírgenes, 146, 172, 180
en zona marginal esplénica, 185
Linfocitos T_H, 174, 174t
T_H, 170
T_H2, 170
T_H17, 170
Linfopoyesis, 150
Linfopoyetina estromal tímica, 180
Lipasa
gástrica, 240
de lipoproteínas, 66, 67f
síntesis por capilares, 158
pancreática, 66
salival, 250
sensible a hormonas, 66, 67f
Lípidos, 22
Lipofuscina, 22
Lipomas, 71c
Lipoproteínas
de baja densidad plasmáticas, 133t
de densidad muy baja (VLDL)
de hepatocitos, 256
plasmáticas, 133t
plasmáticas, 133t
Liposarcomas, 71c
bien diferenciados, 71c
de células redondeadas, 71c
desdiferenciados, 71c
mixoides, 71c
Lipotropina, 190
Líquido
cefalorraquídeo (LCR), 114, 126, 128, 129t
extracelular, 2, 72, 132
sinovial, 92
Lisosomas, 9f, 18, 19f, 138, 140
Lisozima
del intestino delgado, 244, 245c
en lágrimas, 316
como péptido antimicrobiano, 168
producción salival, 230
síntesis por glándulas esofágicas, 238
Litiasis biliar, 259c
Lobulillos
de glándulas exocrinas, 60, 61f

pulmonares, 224
secretores de glándulas mamarias, 284, 285f
testiculares, 286
Lóbulo(s)
de glándulas exocrinas, 60
portal hepático, 254
LPD. *Véase* Ligamento(s) periodontal (LPD).
LTC, 170, 174, 176
LTMC. *Véase* Linfocitos T de memoria centrales (LTMC).
LTME. *Véase* Linfocitos T de memoria efectores (LTME).
Lubricina, 92
Lúnula, 216, 217f
Luteína de la granulosa, 276
Luteólisis, 276
Luz
del aparato digestivo, 238
tubo de Schwann, 130

Mac-1. *Véase* Macrófago-1 (Mac-1).
Macrófago(s), 68, 88, 136, 142, 183
alveolares, 226
células reticulares estrelladas, 183
cuerpo lúteo, 276
fijos, 68
inducidos, 68
libres, 68
en pulpa roja esplénica, 185
residentes, 68
sistema inmunitario innato, 168
transeúntes, 68
Macrófago-1 (Mac-1), 139c
Mácula
adherente, 52, 53f, 54, 55f, 57f
densa, 262, 264, 268
lútea, 310
de sáculo, 318–320
de utrículo, 318–320
MALT. *Véase* Tejido(s) linfoide asociado a las mucosas (MALT).
Maltasa, 246
Mamas, 284, 285f
Manguito, 290
Manto de ganglios linfáticos, 183
MAP2, 22
Marcadores de linfocitos T, 180
Marcapasos artificiales, 105c
Marfan, síndrome, 63c
Martillo, 318
Masson, tricoma, 3t
Mastocitos, 66–68, 67f, 69t
activación y desgranulación, 66
respuesta inflamatoria, 68, 69t
sensibilización, 66
Matriz
del esmalte, 233
extracelular (MEC), 2, 8, 40–46, 41f, 62, 74
fibras, 42–44
integrinas y distroglucanos, 46
membrana basal, 46, 47f
sustancia fundamental, 40–42, 41t
interterritorial, 76
nuclear, 32
ósea, 78, 84
de la raíz del pelo, 214
territorial, 76
ungueal, 216
MBP. *Véase* Proteína básica de la mielina; proteína básica principal.
Meato auditivo externo, 316
MEC. *Véase* Matriz extracelular (MEC).
Mecanismo
de coagulación, 158
de retroalimentación, 188
vestibular, 318
Mecanorreceptores, 208, 304, 305f
encapsulados, 304, 305f
no encapsulados, 304, 305f
Mediadores
preformados, 66
primarios, 66
secundarios, 66
Mediastino testicular, 286
Médula
amarilla, 82, 142
ósea, 78, 84, 142–150, 143f, 182c
amarilla, 82, 142
hematopoyesis, 142, 144–150, 145t
respuesta inmunitaria celular, 170
roja, 82, 142
roja, 82, 142
suprarrenal, 200, 201f, 203t
de la vaina del pelo, 214
Megacarioblastos, 146, 150
Megacariocitos, 150
Megacolon congénito, 109c
Meibomio, glándulas, 316
Meiosis, 38, 290
división
ecuatorial, 38, 39f
no separación, 39c
reduccional, 38, 39f
Meissner
corpúsculos, 304, 305f
plexo, 124, 244
submucoso, 238
Melanina, 22, 209c
alteraciones, 23c
Melanocitos, 204, 205f
epidermis, 208
Melanoma maligno, 211c
Melatonina, 202, 202c, 203t
Membrana(s)
anticuerpos, 170
basal
de matriz extracelular, 46, 47f
de paredes de vasos sanguíneos, 152
de piel, 204
basilar, 320
celular, 8, 9f
cara E y cara P, 8, 9f
de eritrocitos, 134, 135f, 135t
hojuela
externa, 8
interna, 8
modelo de mosaico fluido, 8, 9f
polarización, 116
elásticas, 156
externa de la mitocondria, 20, 21f
fenestradas, 156
granulosa, 274, 276
limitante
externa de la retina, 314
interna de la retina, 314
nuclear(es), 26, 27f
externa, 26, 27f
interna, 26, 27f
otolítica, 320
piamadre-glial, 112
plasmática. *Véase* Membrana(s) celular.
postsinápticas, 100, 118, 119f
presinápticas, 100, 118, 119f
tectorial, 320
timpánica, 316
equilibrio de presión, 317c
vestibular, 320
vítrea, 214
Ménière, enfermedad, 323c
Meninges, 126, 127f
Meningiomas, 127c
Meningitis, 127c
Menopausia, 272
Menstruación, 276, 280
Merkel
células, 204, 205f, 208
asociaciones de neuritas, 208
discos, 304, 305f
Meromiosina ligera, 106
Mesaxón
externo, 114
interno, 114
Mesénquima, 62
Mesodermo, 48, 62
Mesoovario, 272, 273f
Metaarteriolas, 158
Metacromasia, 66
Metafase, 36, 37f, 276
Metafase I de la meiosis, 38, 39f
Metáfisis, 82
Metaplasia, 57c
del epitelio respiratorio, 222c
escamosa, 57c
Método
directo de inmunocitoquímica, 4, 5f
indirecto de inmunocitoquímica, 4, 5f
Metotrexato, 35c
Miastenia grave, 103c
Micelas, 246
Microfibrillas, 44
Microfilamentos, 9f, 24, 25f
Microglía, 131c
Microscopia
confocal, 5, 7f
electrónica, 5, 7f
de transmisión, 3f, 7f
óptica, 2–5
métodos visuales avanzados, 4, 5f
interpretación of cortes microscópicos, 3, 5f
preparación del tejido, 2–5, 3f, 3t
Microscopio
compuesto, 2, 3f
electrónico
de barrido, 3f
de transmisión, 3f
óptico, 3f
Microtúbulos, 9f, 22–24, 23f
del huso mitótico, 36
polares, 36
solitarios en axonema, 50
Microvellosidades, 9f, 50, 51f
Mielinización, 114
Mieloblastos, 146, 150, 151t
Mielocitos, 150, 151t
basófilos, 150, 151t
eosinófilos, 150, 151t
neutrófilos, 150, 151t
Mielofibrosis, 147c
Mioblastos, 94
Miocardio, 162–164
Miofibrillas, 94, 97f
organización estructural, 96–98, 97f
Miofibroblastos, 64, 233, 256
Miofilamentos, 94, 104, 106, 140
delgados, 96
gruesos, 96
Mioglobina, 94, 96, 104
Miomesina, 96
Miometrio, 278
Miopatías
inflamatorias, 95c
mitocondriales, 21c
Miosina, 140
Miosina II, 96, 98, 106
Miositis, 95c
temporal, 95c
Miotubos, 94
MIT. *Véase* Tirosina monoyodada (MIT).
Mitocondrias, 9f, 20, 21f
de hepatocitos, 256
membrana externa, 20, 21f
Mitosis, 34, 35f, 36, 37f
Mixedema, 199c
MLCK. *Véase* Cinasa(s) de la cadena ligera de la miosina (MLCK).
Modalidad aferente visceral general, 304
Modelo
de cartílago hialino, formación ósea, 86

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Modelo *(cont.)*
modificado del mosaico fluido, 8
del mosaico fluido de la membrana celular, 8, 9f
Modíolo, 318
Molécula(s)
de adhesión intracelular (ICAM)
ICAM-1, 138, 139c
ICAM-2, 138, 139c
de ARN, 30
del complejo principal de histocompatibilidad, 172, 175
carga, 175
MHC I, 174c
hidrófobas no polares, 10
odoríferas, 220
polares, 10
receptoras de olores, 220
de señalización, 10
liberación por monocitos, 136
similar a la heparina, 140
de tropomiosina, 98
Moléculas B7, 178
Moléculas CD, 172
Moléculas CD4, SIDA, 176c
Moléculas CD95L, 178
Moll
espacio, 254
glándulas, 316
Monocitos, 68, 70, 136, 137t
en tabiques alveolares, 226
Monocitopoyesis, 150
Monofosfato de adenosina (AMP), 66
cíclico (AMPc), 12, 66, 188
Monoglicéridos, intestino delgado, 246
Moscas volantes, 311c
Motoneuronas, 112
motoneuronas α, 100
motoneuronas t, 102
estáticas, 102
preganglionares, 124
Movimientos
de la cabeza, función vestibular, 322
circulares de la cabeza, función vestibular, 322
lineares de la cabeza, función vestibular, 322
MPZ. *Véase* Proteína(s) cero de mielina (MPZ).
MSH-α. *Véase* Hormona(s) estimuladora de melanocitos α (MSH-α).
Mucina, 222
Mucinógenos, 222, 223f, 250
del intestino delgado, 244
Mucosa(s)
del aparato digestivo, 238
bucal, 230
como defensa, 168
esofágica, 238
especializada, 230
de la cavidad bucal, 230
del intestino delgado, 244, 245f
masticatoria, 230
del oviducto, 278
del paladar blando, 235
de revestimiento, 230
de la cavidad bucal, 230
ureteral, 270
vaginal, 284
Mucosidad
de células caliciformes, 58
esofágica, 250
del intestino delgado, 244
traqueal, 222
Muerte celular programada, 38, 170, 175, 178, 180, 182c
Müller, células, 314
Músculo(s), 94–106, 95f
bulboesponjoso, 300
cardíaco, 94, 95f, 105f, 162–164
células, 104
ciliar, 308
dilatador de la pupila, 308
erectores del pelo, 214
del esfínter de la pupila, 308
esquelético, 94–102, 95f
contracción, 98
inervación, 100
microscopia
electrónica, 96, 97f
óptica, 94
miofibrilar organización, mutaciones, 99c
organización estructural de las miofibrillas, 96–98, 97f
del paladar blando, 235
relajación, 100
sistema sensorial, 102
estriado, 94
del estribo, 318
de lengua, 236
liso, 94, 106
contracción, 106
del epidídimo, 296
microscopia
electrónica, 106
óptica, 106, 107f
multiunitario, 106
de unidad única vascular, 106
unitario, 106
vascular, 106
tensor del tímpano, 318
traqueal, 222
vocal, 220
Mutaciones
organización miofibrilar del músculo esquelético, 99c
oxidasa de NADPH, 139c

NADH, 20
Narinas, 218
Nebulina, 96
Necrosis tubular aguda, 265c
Nefritis hereditaria, 47c
Nefronas corticales, arteriolas glomerulares eferentes, 266, 267f
Nervio(s)
motores craneales, 122
óptico, 310
raquídeos motores, 122
vago, 259
Neumocitos, 226
de tipo I, 226
de tipo II, 226, 227f
Neuroepitelio, 108
Neuroglia, 108
Neurohipófisis, 189, 189f, 189t, 189, 192, 193f, 195f
Neurohormonas, 120
Neuromoduladores, 120
Neuronas, 108, 110
aferentes, 112
bipolares, 112, 113f, 314
eferentes, 112
estructura y función, 110, 111f
motoras
eferentes, 112
preganglionares, 124
multipolares, 112, 113f
parasimpáticas, 124
posganglionares, 108, 122
preganglionares, 108, 122
sensoriales (aferentes), 112
simpáticas, 124
unipolares, 112, 113f, 124
yuxtamedulares, 268
arteriolas glomerular eferentes, 266
Neurópilo, 126
Neurotransmisores, 118, 120, 121t
Neurotrofinas, 131c
Neutrófilos, 70, 137t, 138, 139f
Nevos, 209c
Nidógeno, 42
Nidos de cristalización, 88
NO. *Véase* Óxido nítrico (NO).
Nocirreceptores, 306
Nódulo(s)
auriculoventricular, 162
linfoides, 182c
de amígdalas, 186
primarios, 183, 182c
en pulpa blanca esplénica, 184
secundarios, 183, 182c
sinoauricular (SA), 162
Nódulo SA. *Véase* Nódulo(s) sinoauricular (SA).
Noradrenalina, 66, 121t, 124, 200, 203t
vasos sanguíneos, 154
Notch-1, receptores, 180
Núcleo, 8, 26–38
bilobulado, 138
cromatina, 28–32, 29f
envoltura nuclear, 26–28, 27f
paraventricular del hipotálamo, 192
supraóptico del hipotálamo, 192
Nucléolo, 9f, 32, 33f
Nucleoplasma, 26, 32, 33f

Obesidad
en adultos, 71c
hipercelular (hiperplásica), 71c
hiperplásica, 71c
hipertrófica, 71c
Ocludinas, 54
Oddi, esfínter, 258
Odontoblastos, 231, 233, 233f
Odontoclastos, 231
Odontogenia, 232, 233f
Oído, 316–322, 317f
externo, 316, 317f
funciones, 322
interno, 318–320, 319f, 321f, 323f
medio, 318, 319f
Ojos, 306–316, 307f
cristalino, 308, 309f
cuerpo vítreo, 310
estructuras accesorias, 316
retina, 310–314, 311f
túnica vasculosa, 308, 309f
Oligodendrocitos, 112
interfascicular, 112
satélite, 112
Oligosacaridasas, 246
del intestino delgado, 244
Oncogenes, 37c
Onda(s)
de despolarización, 116–118
peristálticas, 246
Onicomicosis, 217c
OPG. *Véase* Osteoprotegerina (OPG).
OPGL. *Véase* Ligando(s) de osteoprotegerina (OPGL).
Opistótonos, 101c
Ora serrata, 310
Organizadores del procentríolo, 52
Órgano del esmalte, 232
Órganos, 8
efectores, 108, 122
fotosensoriales. *Véase* Ojos.
linfáticos
centrales, 170, 179
periféricos, 170, 179
primarios, 170, 179
secundarios, 182c
linfoides, 178–185
primarios (centrales), 170, 179
secundarios (periféricos), 170, 179
Orgánulos, 8, 9f
Orina, formación, mecanismo, 266–268, 269f
Orquitis, parotiditis, 291c
Osículos, 318
Osteoblastos, 78, 79f, 84
formación, 78
fosfatasa alcalina, 80c
Osteocalcina, 78

Osteocitos, 78, 79, 79f, 82, 84
Osteoclastos, 68, 79, 79f, 80
Osteoclastogenia, 80
Osteoide, 78
Osteomalacia, 93c
Osteonas, 82–84
Osteonectina, 42, 62, 88
Osteopetrosis, 81c
Osteopontina, 42, 78
Osteoporosis, 91c
Osteoprotegerina (OPG), 80, 90, 92
Osterix, 84
Otitis media, 323c
Otoconia, 320
Otolitos, 320
Ovarios, 272–276, 273f
  folículos, 272, 274, 275f, 275t
Ovocitos
  fecundación, 280
  primarios, 272
  secundarios, 276
Ovulación, 276, 277f
Oxidasa de NADPH, carencia hereditaria, 139c
Óxido nítrico (NO), 140
  erección del pene, 302
  intercambio gaseoso, 228
  presión arterial, 154
Oxígeno
  liberación por eritrocitos, 134
  transporte por eritrocitos, 134
Oxihemoglobina, 134
Oxitocina, 192, 278
  efectos fisiológicos, 194t

Pacini, corpúsculos, 210, 304, 305f
Pacoglobinas, 54
Paladar, 235
  blando, 235
  duro, 235
Páncreas, 252, 253f
  endocrino, 252, 253t
  exocrino, 252
Paneth, células, 244
Panículo adiposo, 210
Papanicolaou, frotis, 279c
  técnica, 279c
Papila(s)
  circunvaladas, 236
  dental, 232
  dérmicas, 214
  duodenal, 246, 258
  filiformes, 236
  foliadas, 236
  fungiformes, 236
  linguales, 236
Paquiteno, 38
Paredes ungueales, 216
Parénquima, 58
Parkinson, enfermedad, 121c
Parotiditis, 251c
  orquitis, 291c
Párpados, 316
Partícula(s)
  beta de hepatocitos, 256
  de reconocimiento de señales (PRS), 14, 15f
  de ribonucleoproteínas nucleares
    heterogéneas (RNPnh), 30
    pequeñas (RNPnp), 30
Pecas, 209c
Pelo(s), 214, 215f
  color, 214
  crecimiento, 214
  gustativos, 236
  músculos erectores del pelo, 214
  terminales, 214
Pelvis renal, 260, 270
Pene, 300–302, 301f, 303f
Péngigo vulgar, 55c
Pepsina, 240
Pepsinógeno, 238, 240
Peptidasa(s)
  citoplásmicas, 246
  de procolágeno, 44
  de señales, 12
Péptido(s)
  antimicrobianos, 168
  inhibitorio gástrico, 242
  intestinal vasoactivo, 253t
  señal, 14
Péptido YY, 71c
Perforinas, 175
Pericardio
  parietal, 164
  visceral, 164
Pericarditis, 163c
Pericitos
  de tejido conjuntivo, 64, 65f
  de vasos sanguíneos, 152, 156
Pericondrio, 74, 76
Pericráneo, 82
Perilinfa, 320
Perimisio, 94, 95f
Perineuro, 120, 123f
Período resistente, 116–118
Periostio, 78, 82, 83f, 84
Peristaltismo, 238
Peritoneo, 254
Perlecano, 46
Peroxidasa tiroidea, 196
Peróxido de hidrógeno, 138
Peroxisomas, 18
  de hepatocitos, 256
Peyer, placas, 186, 187f, 246
Piamadre, 126, 127f, 202
Piel, 204–210, 205f
  delgada, 204, 205f, 205t, 206
  dermis, 204
  epidermis, 204–208, 205t
  de «gallina», 214
  glándulas, 212, 213f
  gruesa, 204, 205f, 205t, 206, 207t, 209f
  trastornos, 209c, 211c
Pieza
  de conexión, 290
  terminal del espermatozoide, 290
Pigmentos, 22
  de la bilis, 258
Pinealocitos, 202
Pinocitosis, 18
Pirámides renales, 260
Pirimidina, 30
Piruvato, 20
Pituicitos, 192
Placa(s)
  de anclaje, 56
  coriónica, 282
  cortical de hueso alveolar, 234
  epifisaria, 82, 89f
  metafásica, 36
  neural, 108
  psoriásicas, 207c
  del tarso, 316
  terminales motoras, 100
Placenta, desarrollo, 282, 282t
Plaquetas, 140, 141f, 141t
Plaquinas, 24
Plasma, sangre, 132, 133t
Plasmalema. *Véase* Membrana(s) celular.
Plasmalógeno, 18
Plasmina, 140, 276
Plasminógeno, 140
Plasticidad neuronal, 131c
Plectina, 24, 96
Pleura
  parietal, 228
  visceral, 228
Plexo
  capilar
    peribiliar, 254
    primario, 190
  capsular, 266
  coroideo, 114, 128
  mientérico, 238
  subcapsular suprarrenal, 200
  venoso
    hemorroidal, 248
    pampiniforme, 286
Pliegue(s)
  circulares, 244
  marginal de los capilares, 156
  de la membrana plasmática basal, 56
  ungueal proximal, 216
  de unión, 100
  vestibulares de la laringe, 220
  vocales, 220
Podocitos, 260, 261f
Polarización de membranas celulares, 116
Poli, 136, 137t, 138, 139f
Polipéptido
  natriurético auricular, 162
  pancreático, 252, 253t
Polisomas, 14
Porción
  conductora del aparato respiratorio, 218–224, 219t, 221f
  contorneada, 262
  distal, 190, 191f
  F0 de sintetasa de ATP, 20
  F1 de sintetasa de ATP, 20
  fibrosa, 32
  granulosa, 32
  intermedia, 190, 191f
  nerviosa de la neurohipófisis, 191t, 192, 193f, 194t
  recta, 262
  respiratoria del aparato respiratorio, 218, 226–228, 227f
  secretora merocrina de glándulas sudoríparas ecrinas, 212
  tuberosa, 190, 191f
Porinas, 20
Poros
  de capilares, 156
  grandes, 158
    de los capilares, 158
  gustativos, 236
  nucleares, 26, 27f
    función, 28, 29f
  pequeños, 158
    de capilares, 158
  en retículo endoplásmico rugoso, 14
Porosomas, 16
Porta hepática, 254
Potencial(es)
  de acción, 116–118, 117f, 119f
    olfato, 220
  de membrana, 116
  postsinápticos
    excitatorios, 118
    inhibidores, 118
  de reposo, 116, 117f
Preameloblastos, 233
Precursores de linfocitos T, 180
Preosteoclastos, 79
Preparación del tejido, 2–5, 3f, 3t
Prepucio, 300
Presbicia, 309c
Presión(es)
  arterial, regulación, 154–156
  osmóticas gástricas, 242
Primer cuerpo polar, 276
Procaspasas, 38
Procolágeno, 44, 45f
Proenzimas, 252
Proeritroblastos, 146, 150, 150t
Profase, 36, 37f
Profase I, meiosis, 38, 39f
Progesterona, 274, 276
  desarrollo de la glándula mamaria, 284
  secreción por sincitiotrofoblastos, 282

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Prolactina, 190
  efectos fisiológicos, 194t
  síntesis por células deciduales, 282
Prolina, 62
Prometafase, 36, 37f
Promielocitos, 150, 151t
Promonocitos, 146
Proopiomelanocortina, 190
Propagación retrógrada, 116–118
Propionibacterium acnes, 215c
Proprioceptores, 304
Prostaciclinas, 140
  síntesis por capilares, 158
Prostaglandinas, 278
  gástricas, 242
  prostaglandina D2, 68, 69t
  prostaglandina E2, 268
  síntesis por células deciduales, 282
Próstata, 298, 299f
Proteasas neutras, 66, 69t
Proteasomas, 18, 175
Proteína(s)
  acídica fibrilar glial, 112
  adaptadora activadora de procaspasas apoptósicas (Apaf1), 39
  de anclaje, 14, 15f
  banda, 3, 134
  básica
    de la mielina, 114
    principal, 138
  de canal, 10
  catiónica de eosinófilos (ECP), 138
  cero de mielina (MPZ), 114
  cinasas, 34
  de coagulación, 133t
  del complemento, 133t
  de coronamiento, 24
  de desacoplamiento-1 (UPC-1), 73c
  diana, 38
  endógenas, 175
  de envoltura de vesículas AP-2, 118
  exógenas, 175
  del grupo de diferenciación (moléculas CD), 172
  inhibidora de macrófagos-α, 148
  integrales, 8
  invariante asociada a clase II (CLIP), 176
  ligadoras transmembrana, 54, 56
  morfogenéticas de hueso, 78, 232
  N-glucosiladas, 14
  periféricas, 8
  en plasma, 133t
  plasmáticas, unión de célula folicular, 196
  plegadas incorrectamente, 14
  polipeptídicas, 188
  poliubiquinada, 18
  del receptor tiroideo nuclear, 196
  receptoras de cargo, 18
  relacionada con PTH, 88
  en ribosomas, 12
  secretoras
    vía
      constitutiva, 16
      regulada, 16
  similares al colágeno, 42
  soluble de unión a la proteína de fusión sensible a *N*-etilmaleimida-25, 118
  translocadoras, 12, 14
  transmembrana, 8
  transportadoras, 10, 176
  de transporte de membrana, 10, 11f
  de unión
    a andrógenos (ABP), 288, 294
    a filamentos intermedios, 24
  de unión a CRE, 12
Proteína C, 96
Proteína Fas, 178
Proteína G, 12, 188
Proteína G_S, 12
Proteína SNARE, 16
Proteoglicanos, 40, 41f, 62, 74, 88, 100
Protofilamentos, 22
Protooncogenes, 34, 37c
Protoplasma, 8
Protrombina, 140
Protuberancia del esmalte, 232
Proyección(es)
  ciliares, 308
  neurogliales, 126
  osteocíticas, 80, 82
  radial en axonemas, 50
PRS. *Véase* Partícula(s) de reconocimiento de señales (PRS).
Puente de nexina, axonemas, 50
Pulpa
  blanca del bazo, 183
  del diente, 230, 232
    radicular, 232
  radicular, 233
  roja
    del bazo, 185
    esplénica, 185
Punto(s)
  ciego, 310
  de control, 34
    de metafase/anafase, 34
  de control G2/M, 34
  de inicio/restricción, 34
  lacrimal, 316
Pupila del ojo, 308
Purinas, 30
Purkinje
  capa de células de la corteza cerebelosa, 130
  células, eferencia inhibidora, 130
  fibras, 162
Púrpura visual, 312
Pus, 138

Quanta, 100
Queratano sulfato, 41t
Queratinocitos, 204, 205f
  ausencia, epidermis, 208, 209f
Queratohialina, 206
Quiasmas, 38
Quilíferos, 66
  del intestino
    delgado, 244, 245f
    grueso, 244
Quilo, 246
Quilomicrones, 66, 246
  en plasma, 133t
Quimiocinas, sistema inmunitario innato, 168
Quimioterapia, 115c, 292c
  ciclo celular, 35c
Quimo, 240

Rab, 16
Rab3A, 118
Radioterapia, 115c
Raíz
  de la lengua, 236
  del pelo, 214
  ungueal, 216, 217f
Rampa
  timpánica, 320
  vestibular, 320
RANK, 80
RANKL, 78, 80
Ranvier, nódulo, 114, 115f
Rappaport, ácinos, 254
Raquitismo, 93c
Raschkow, plexo, 230
Raynaud, fenómeno, 163c
Rayos ultravioletas (UV), 209c
Rayos UV. *Véase* Rayos ultravioleta (UV).
RE. *Véase* Retículo endoplásmico (RE).
Reacción
  acrosómica, 280
  anafiláctica, 66
  axonal, 130, 131f
  de hipersensibilidad inmediata, 66
Rebordes
  dérmicos (papilas), 204, 210
  epidérmicos (papilas), 204
  gonadales, 272
Receptor(es), 108
  activadores de linfocitos T citotóxicos, 168
  de aldosterona, túbulo distal, 264
  de apoptosis, 38, 175, 178
  de calcitonina, 80
  del complemento, 138
  del factor estimulador de osteoclastos-1, 80
  de hormona paratiroidea, 78
  inhibidores de linfocitos T citotóxicos, 168
  intracelulares, 188
  ligados a proteínas G, 12, 13f
  de linfocitos T (TCR), 170, 172
  de partículas de reconocimiento de señales, 12, 14, 15f
  de prelinfocitos T, 180
  de rianodina, 96
  sensibles a dihidropiridina (RSDH), 96
  de superficie celular, 188
  tipo Toll, 168, 170t
  de transferrina, 127c
Receptores CSF-M, 80
Receptores Fc, 138
Receptores PRS, 12, 14, 15f
Receptores RANK, 80
Recto, 248
Red(es)
  similares a gel, 24
  testicular, 286, 296, 297t
  trabecular, 306
Reflejo(s)
  arcos reflejos sencillos, 103c
  autónomos, comparación con reflejos somáticos, 109f
  de distensión, 102
  de estiramiento, 102
  rotuliano, 103c
  de sacudida mandibular, 235c
  somáticos
    y autónomos, 109f
    comparados con reflejos autónomos, 109f
  tusígeno, 221c
Regeneración nerviosa, 130, 131f
  reacción axonal, 130
Región(es)
  del cardias del estómago, 240
  externa, 138
  fúndica del estómago, 240
  interplaca de la vejiga urinaria, 270
  intramural del oviducto, 278
  olfatoria de la cavidad nasal, 218
  organizadoras nucleolares, 36
  pilórica del estómago, 240
  de la placa de la vejiga urinaria, 270
  porta insuloacinar, 252
Regurgitación, 239c
Rehidratación, microscopia óptica, 2
Reinke, cristales, 292
REL. *Véase* Retículo endoplásmico liso (REL).
Remodelación de superficie, 90
Renina, 104, 240, 268
Repliegues de amígdalas, 186
Repolarización, 116–118
RER. *Véase* Retículo endoplásmico rugoso (RER).
Rescate, 22
Resolución de microscopios, 5
Respiración, 218
  celular, 228, 229f
  externa, 218
  interna, 218
  mecanismo, 228
Respuesta(s)
  anamnésica, 170
  inmune
    celular, 136, 170

humoral, 136, 170
primaria, 170
secundaria, 170
T_H1, 178, 177f
T_H2, 176, 177f
inmunitaria
celular, 136, 170
T_H1, 178, 177f
T_H2, 176, 177f
humoral, 136, 171
mediada por
linfocitos T_H1, 176, 177f
linfocitos T_H2, 176, 177f
primaria, 170
secundaria, 170
inflamatorias, 138
inhibidoras, 188
Rete, aparato, 204
Retículo
del coágulo, 140
endoplásmico (RE), 12
liso (REL), 9f, 12
de hepatocitos, 256
rugoso (RER), 9f, 12
de hepatocitos, 256
de transición, 16, 17f
estrellado, 232
sarcoplásmico, 94, 104
Reticulocitos, 150t
Retina, 310–314, 311f
capas, 312–314, 313f, 315f
desprendimiento, 311c
porción ciliada, 308
propiamente dicha, 310
Retroalimentación positiva, 188
RGC. *Véase* Golgi *cis*, red (RGC).
RGT. *Véase* Golgi *trans*, red (RGT).
Riboforinas, 12
Ribonucleoproteína mensajera (RNPm), 30
Ribosomas, 12
Ribozimas, 12
Rigidez cadavérica, 99c
Rinitis alérgica, 70c
Riñones, 260, 261f
lobulación, 260c
presión arterial, 156
RNPm. *Véase* Ribonucleoproteína mensajera (RNPm).
RNPnh. *Véase* Partícula(s) de ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas (RNPnh).
RNPnp. *Véase* Partícula(s) de ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (RNPnp).
Rodopsina, 312
Romanovsky, tinción, 133
Rotor de la sintetasa de ATP, 20
RSDH. *Véase* Receptor(es) sensibles a dihidropiridina (RSDH).
Ruffini
corpúsculos, 210
terminaciones, 304, 305f
Ruminación, 239c

Sacarasa, 246
Saco(s)
alveolares, 226
dental, 232
endolinfático, 318–320
lacrimal, 316
Sáculo, 318
Sales biliares (ácidos), 258
Saliva, 230
flujo, 251c
mezclada, 250
mixta, 251
primaria, 250
secundaria, 250
Salivón, 250
Salpingitis, 279c
Sangre, 132–140
coagulación, 132
elementos formes, 132–140, 133f
plasma, 132, 133t
Sarcolema, 94
Sarcómeros, 94, 97f
Sarcosomas, 94
Schlemm, canal, 306, 308
Schmidt-Lanterman, incisuras, 114
Schwann
células, 100, 114, 115f
tubo, 130
luz, 130
Sebo, 212
Secreción(es)
citocrina, 208
glandular(es)
holocrina, 58, 59f
merocrina, 58, 59f
mixtas, 58
mucosas, 58
serosas, 58
de glándulas apocrinas, 58, 59f
Secretina, 240
Segmentación, 280
Segmento(s)
broncopulmonares de los pulmones, 224
externos de la retina, 312
interganglionar, 114
interno de la retina, 312
Segundos mensajeros, 188
Seno(s)
anales, 248
carotídeo, 154
galactífero, 284
marginales esplénicos, 185
medulares de ganglios linfáticos, 183
paratrabeculares de ganglios linfáticos, 183
subcapsular de ganglios linfáticos, 183
Señales
coestimuladoras, 176
de exportación nuclear, 28
de localización nuclear, 28
Señalización celular, 10, 12
Separación, ausencia, 39c
Serosa
del aparato digestivo, 238
del apéndice, 248
del intestino
delgado, 244
grueso, 248
esofágica, 238
semilunares, 250
uterina, 278
Serotonina, 121t
Sertoli, células, 288, 289f
Sharpey, fibras, 82, 83f, 234
Sialoproteínas óseas, 78, 88
SIDA, moléculas CD4, 176c
Sildenafilo, 303c
Sinapsina-I, 118
Sinapsina-II, 118
Sinapsis, 116, 118–120, 119f, 119t
eléctrica, 118
química, 118
Sinaptobrevina, 118
Sinaptofisina, 118
Sinaptotagmina, 118
Sincitiotrofoblastos, 282
Sincondrosis, 92
Sindesmosis, 92
Síndrome
carcinoide, 60c
de hiper-IgM, 174c
de inmunodeficiencia adquirida, moléculas CD4, 176c
Sinemina, 24
Sinostosis, 92
Sintaxina, 118
Síntesis de proteínas, 12, 13f
aparato de Golgi, 16, 17f
de proteínas
empaquetadas, 14, 15f
no empaquetadas, 14, 15f
Sintetasa
de acetil-CoA, intestino delgado, 246
de ATP, 20
de óxido nítrico, 268
Sinusoides, 156
hepáticos, 254, 255f, 256
marginales esplénicos, 185
en médula ósea, 142
en pulpa roja esplénica, 185
Sistema(s)
de la ciclasa de adenilato, 66
endocrino, 188–202. *Véanse también* Glándula(s); hormona(s)
fagocítico-mononuclear, 68, 80, 136
inmunitario, 168–186
acrónimos asociados, 170t
adaptativo (adquirido), 169
células, 168, 170t, 172–178
humoral, 172
innato (natural), 168, 170t
células, 168, 170t, 172–178
órganos linfoides, 178–186
bazo, 168, 183–185, 184f
ganglios linfáticos, 168, 181, 181f
tejido linfoide asociado a mucosas, 185
timo, 168, 179, 179f
selección y expansión clonal, 170
de intercambio contracorriente, 268
laminar
circular, 82–84
perimetral interno, 82, 84
linfático, 166, 167f
capilares y vasos, 166, 167f
difuso, 168
multiplicador contracorriente, 268
nervioso, 108–130
autónomo, 108, 122, 123f
células, 110–114
central (SNC), 108, 126–130
barrera hematoencefálica, 128
corteza
cerebelosa, 130
cerebral, 128, 129t
meninges, 126, 127f
plexo coroideo, 128
desarrollo, 108
entérico, 238
ganglios, 124, 125f
impulso nervioso generación y conducción, 116–118, 117f, 119f
sinapsis, 118–120, 119f, 119t
motor somático, 122, 123f
parasimpático, 124, 125f
erección del pene, 302
presión arterial, 154
sistema nervioso entérico, 238
periférico (SNP), 108, 120–122
clasificación funcional de los nervios, 120
revestimientos de tejido conjuntivo, 120, 123f
velocidad de conducción, 122, 122t
propagación del impulso nervioso, 116, 118
regeneración nerviosa, 130, 131f
reacción axonal, 130
simpático, 124, 125f
entérico sistema nervioso, 238
eyaculación, 302
presión arterial, 154
somático, 108, 122–124, 123f, 125f
motor, 122, 123f
orgánicos, 8

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Sistema(s) *(cont.)*
de segundos mensajeros, 10, 240
tegumentario, 204–216. *Véanse también* Pelo(s); Piel; Uñas.
tubular
de apertura en superficie, 140
denso, 140
tubulovesicular, 240
Sitio A, 12, 14
Sitio E, 12
formación, 32, 33f
de hepatocitos, 256
Sitio P, 12, 14, 15f
Sitios activos, 118
de molécula de actina G, 98
de las vesículas presinápticas, 100, 101f
Sjögren, síndrome, 59c
SNAP-25 (proteína soluble de unión a la proteína de fusión sensible a *N*-etilmaleimida-25), 118
SNC. *Véase* Sistema(s) nervioso central (SNC).
SNP. *Véase* Sistema(s) nervioso periférico (SNP).
Somatomamotropina coriónica, secreción por sincitiotrofoblastos, 282
Somatomedinas, 92
Somatostatina, 242, 253t
Somatótrofos, 190
Somatotropina, 92, 190
efectos fisiológicos, 194t
Sonic hedgehog, 232
Soriasis, 207c
Sox9, 76
Staphylococcus aureus, endometritis, 279c
Steel, factor, 148, 149t
Streptococcus, endometritis, 279c
Submucosa
del aparato digestivo, 238
del apéndice, 248
esofágica, 238
gástrica, 240
del intestino
delgado, 244
grueso, 248
de la lámina propia traqueal, 222
Subunidad A
en axonema, 50
del cilio, 52
Subunidad B
en axonema, 50
del cilio, 52
Subunidad C, cilio, 52
Sujetos hiperalérgicos, 70c
Sulfatasa de arilo, 69t
Sulfato de arilo, 66
Suministro de oxígeno, 218
Superóxidos, 138
Surco(s), 128
neural, 108
de segmentación, 36
terminal, 236
ungueal, 216
Surfactante pulmonar, 226
Sustancia
blanca, 126
fundamental, 40–42, 41t, 70, 72
gris, 126
inductora, meiosis, 276

T3. *Véase* Triyodotironina.
T4. *Véase* Tiroxina.
Tabique(s)
de glándulas exocrinas, 60
interalveolares, 226, 227f
nasal, 218
Tabla
externa del hueso compacto, 82
interna del hueso compacto, 82
Talinas, 46
Tallo
de células caliciformes, 58, 59f
conector de la retina, 312
óptico, 310
de sintetasa de ATP, 20
TATA, caja, 273c
Tau, 22
TCR. *Véase* Receptor(es) de linfocitos T (TCR).
Teca, 222, 223f
de células caliciformes, 58, 59f
externa, 274, 275f, 275t
Tejido(s), 8
adiposo, 72, 73f
blanco (unilocular), 72, 73f
ganglios linfáticos, 181
pardo (multilocular), 72, 73c
conjuntivo, 62–72
areolar, 72
células, 62, 64–70, 64t
fijas, 64–68, 65f
transitorias, 64, 68–70
clasificación, 70–72, 71t
colagenoso
irregular denso, 72
regular denso, 72
denso, 72
elástico regular denso, 72
embrionario, 70
funciones, 62
laxo, 72
mesenquimatoso, 70
mucoide, 70
propiamente dicho, 62, 72
composición, 62, 63t
denso, 72
laxo (areolar), 72
reticular, 72
tejido adiposo, 72
reticular, 72
subendotelial, 152
subepitelial, cavidad bucal, 230
tejido adiposo, 72, 73f
epitelial, 48–56
clasificación, 48, 49f, 49t
funciones, 48
polaridad y especializaciones de superficie, 50–56
de granulación, 90
linfoide asociado
a los bronquios (BALT), 18
a las mucosas (MALT), 185, 187f, 238
al intestino (GALT), 185
reticular, 72
Telofase, 36, 37f
Telofase I de la meiosis, 38, 39f
Tenascina, 42
Tendones, 94
Tenia del colón, 248
Terminaciones nerviosas peritriquiales, 304, 305f
Terminales axonales, 100, 116–118
Termogeninas, 20, 73c
Termorreceptores, 306
Testículos, 286–290, 287f
histofisiología, 294, 295f
Testosterona, 292, 294
Tetania, 101c
por calcio, síndrome de DiGeorge, 181
Tetrámeros de espectrina, 134
Tetrayodotironina, 196, 203t
TGF-β. *Véase* Factor(es) de crecimiento tumoral-β (TGF-β); Factor(es) transformador del crecimiento-β (TGF-β).
Timo, 168, 180, 179f
Timocitos, 180
dobles
negativos, 180
positivos, 180
sencillos positivos, 180
Tinción
elástica de orceína, 3t
en microscopia óptica, 2, 3t
de plata, 3t
Tirocalcitonina, 203t
Tiroglobulina, 196
Tirosina
diyodada (DIT), 196
monoyodada (MIT), 196
Tirótrofos, 190
Tirotropina, 190
coriónica, secreción por sincitiotrofoblastos, 282
Tiroxina, 196, 203t
Titina, 96
TnC. *Véase* Troponinas.
TnI. *Véase* Troponinas.
TnT. *Véase* Troponinas.
Todo-*trans* retinal, 312
Tonofibrillas, 206
Tonofilamentos, 56, 206
Toxina(s)
antibotulínicas, 119c
botulínica, 119c
Trabéculas, 82, 84, 126
del bazo, 183
de ganglios linfáticos, 182
Tráfico
de membrana, 18, 19f
endocitosis, 18
endosomas, 18, 19f
lisosomas, 18
peroxisomas, 18
proteasomas, 18
de proteínas, 16, 17f
Transcitosis, 158
Transcripción, 30, 31f
Transducción, 10, 12
de señales, 188
Transferasa de glucuronilo, 258
Transferrina, testicular, 288
Transmisión de volumen de neurotransmisores, 120
Transportador, 26
Transporte
acoplado, 10
activo, 10, 11f
gástrico, 242
secundario, 10
anterógrado, 16
antiporte, 10
mediado por receptores, 28, 128
pasivo, 10, 11f
retrogrado, 16
simporte, 10
uniporte, 10
Tráquea, 222, 223f
Trastornos
del almacenamiento de glucógeno, 23c
autoinmunitarios, 175c
Traumatismo oclusal, 235c
Tríadas, 96, 97f
retinianas, 314
Tricelulina, 54
Tricohialina, 214
Trifosfato de adenosina (ATP), 96, 100
síntesis, 20
Trígono de vejiga urinaria, 270
Trimerización, 80
Tripletes de microtúbulos, 52, 53f
Trismo, 101c
Trisomía del cromosoma, 21, 39c
Triyodotironina, 196, 203t
Trofoblastos, 276, 282
Trombina, 140
Trombomodulina, 140

Tromboplastina
plaquetas, 140
tisular, 140
Trombopoyetina, 148, 149t
Trombos, 140
Tromboxano A2, 68, 69t
plaquetas, 140
Tronco pulmonar, 164
Tropocolágeno, 42, 43f, 44, 45f
Tropomodulina, 96
Troponina, 98
troponina C, 98
troponina I, 98
específica de cardiocitos (TnI específica de cardiocitos), 105c
troponina T, 98
TSH. *Véase* Tirotropina.
Tubo
digestivo, 238–248. *Véanse también* órganos específicos.
organización general, 238, 239f
neural, 108
Tubulina α, 22, 23f
Tubulina β, 22, 23f
Tubulina t, 22
Túbulo(s)
colectores, 264
corticales, 264
líquido filtrado, movimiento de agua y urea dentro y fuera, 268
papilares, 264
contorneado
distal, 262, 264, 265f
proximal, 262
dentinales, 231
distal, 260, 262, 264, 265f
proximal, 260, 262, 263f, 268
rectos, 286, 296, 297t
seminíferos, 286, 288–290, 289f
uriníferos, 260, 261f
Túbulos T, 96, 97f, 104
Tuftelinas, 230
Tumor(es). *Véanse también* Cáncer.
carcinoides, 60c
neuroendocrinos, 60c
Túnica
adventicia, 152–154, 153f, 155f
arterial, 155t
venosa, 161t
albugínea
de cuerpos eréctiles del pene, 300
ovarios, 272
testículos, 286
fibrosa del ojo, 306
íntima, 152–154, 153f, 155f
arterial, 155t
media, 152–154, 153f, 155f
arterial, 155t
venosa, 161t
propia, 288
vaginal, 286
vasculosa
del ojo, 308, 309f
testicular, 286

Ubiquinona, 18
Ultrafiltración glomerular, 262, 266
Unidad
formadora
de brote-eritrocitos (BFU-E), 146
de colonias de linfocitos (CFU-linf), 146
de membranas, 8
Unión(es)
de anclaje, 52
dentina-esmalte, 233
estrechas, 52, 53f, 54, 55f, 114, 156
gap, 52, 53f, 55f, 56, 57f, 79
miotendinosa, 94
neuromusculares, 100, 101f, 103f
oclusivas, 288
ósea, 91c
Uñas, 216, 217f
UPC-1. *Véase* Proteína(s) de desacoplamiento-1 (UPC-1).
Uracilo, 30
Uréteres, 270, 271f
Uretra
masculina, 300
prostática, 296
Urogastrona, 242, 246
Útero, 278, 279f
bicorne, 273c
didelfo, 273c
Utrículo, 318
Úvula, 235

Vaina
central, axonemas, 50
externa de la raíz, 214
linfática periarterial (VLPA), 183
mitocondrial, 290
del pelo, 214
de la raíz interna, 214
Válvula(s)
anales, 248
auriculoventricular
derecha, 164
izquierda, 164
bicúspide, 164
cardíacas, 164
mitral, 164
semilunar, 164
tricuspídea, 164
venosas, 160
Vasa vasorum, 154
Vasectomía, 296c
Vasopresina, 192
efectos fisiológicos, 194t
presión arterial, 156
Vasos
deferentes, 286, 296, 297t
linfáticos
aferentes, 166
eferentes, 166, 182
rectos, 266, 268, 269f
Vater, papila, 246, 252, 258
VEA. *Véase* Vénulas endoteliales altas (VEA).
Vejiga urinaria, 270
Vello, 214
Vellosidades
de anclaje, 282
aracnoideas, 126
coriónicas, 282, 283f
del intestino delgado, 244
libres, 282
primarias, 282
secundarias, 282
Velocidad de conducción nerviosa, 122, 122t
Vena(s), 152, 160, 161t
arqueada, 266, 267f
cava inferior, 254, 255f
central, 254, 255f
colectoras, 254
de distribución, hepáticas, 254
dorsal profunda, 300
hepáticas, 254, 255f
longitudinal central, 142
en médula ósea, 142
porta hepática, 254
de pulpa esplénica, 184, 185f
rectas, 266, 268
renal, 260
sublobulillar, 254, 255f
suprarrenal, 200
varicosas, 161c
Ventana
oval, 318
redonda, 318
Ventilación, 218
mecanismo, 228
Ventrículo(s)
cardíacos, 164, 165f
derecho, 164, 165f
izquierdo, 164, 165f
Vénulas, 160, 200
endoteliales altas (VEA), 182
hepáticas de la entrada, 254
Vermis, 130
Vesícula(s)
acrosómicas, 290
biliar, 258
de la matriz, 88
óptica, 310
pinocíticas, 18, 156, 158
recubiertas, 16
de clatrina, 16, 158
seminales, 298
sinápticas, 100, 118
de transferencia, 14
de transporte, 16
Vestíbulo
de la cavidad bucal, 230
de laberinto óseo, 318
entre labios menores, 284, 285f
Vía(s)
constitutiva de proteínas secretoras, 16
extrínsecas de la apoptosis, 38
hipotalamohipofisaria, 192
intrínseca de la apoptosis, 38
reguladas de proteínas secretoras, 16
Villina, 24, 50
Vimentina, 106, 156
unión, 24
Vincristina, 35c
Vinculina, 104
Vitamina(s)
cartílago hialino, 77t
desarrollo óseo, 93t
Vitamina A, desarrollo óseo, 93t
Vitamina B_{12}, 240
Vitamina C, desarrollo óseo, 93t
Vitamina D, 198
desarrollo óseo, 93t
Vitíligo, 209c
VLDL. *Véase* Lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL).
VLPA. *Véase* Vaina linfática periarterial (VLPA).
Volkmann, canales, 82–84
Von Ebner, glándulas, 236
Von Willebrand, factor, 140, 153c

Weigert, tinción elástica, 3t
Wharton, gelatina, 70
Wright, tinción, 3t, 133

Yemas alveolares, 284
Yodo
función tiroidea, 196
oxidación, 196
Yunque, 318

Zeis, glándulas, 316
Zellweger, síndrome, 19c
Zollinger-Ellison, síndrome, 241c
Zona
basal de osteoclastos, 80
de calcificación, 88, 89f
de cartílago de reserva, 88, 89f
ciliar, 308
clara de osteoclastos, 80
de estimulación máxima, 116–118
fasciculada suprarrenal, 200
glomerular suprarrenal, 200
intermedia, 190, 191f
de maduración e hipertrofia, 88, 89f
marginal del bazo, 183

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Zona *(cont.)*
oclusiva, 114
de osificación, 88, 89f
papilar, 308
pelúcida, 274, 275f
pobre en células de la pulpa dental, 230
de proliferación, 88, 89f
de reacción, 280
reticular suprarrenal, 200
rica en células de la pulpa dental, 230
de sellado de los osteoclastos, 80
vesicular de osteoclastos, 80
Zónula
adherente, 52, 53f, 54, 55f, 57f
oclusiva, 52, 53f, 54, 55f, 57f
ZP_1, 274
ZP_2, 274
ZP_3, 274